

Opinia
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
nr 82/2011 z dnia [REDACTED]
o programie zdrowotnym
„Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród
dzieci nowonarodzonych w oparciu o szczepienia
przeciwko pneumokokom w [REDACTED]”

Po zapoznaniu się z opinią Rady Konsultacyjnej wyrażam pozytywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Program profilaktyki zakażeń pneumokokowych wśród dzieci nowonarodzonych w oparciu o szczepienia przeciwko pneumokokom w [REDACTED]”.

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 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 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. [dawkowanie] Skuteczność szczepienia ocenia się na 50-80% u osób dorosłych.

Zalecany sposób dawkowania szczepionek skoniugowanych 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.

Powyższe zalecenia kliniczne oparto na licznych rekomendacjach (wszystkie dotyczą stosowania szczepionek skoniugowanych), w tym: Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych (2010), Światowego Kongresu Szczepień w Bostonie (2008), ^{Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.} STIKO (2009), Komitet Doradczy ds. Szczepień, Amerykańska Akademia Pediatrii, Amerykańska Akademia Lekarzy Rodzinnych (2010).

Od 2008 roku szczepionka przeciwko pneumokokom znajduje się w obowiązkowym programie szczepień ochronnych dla dzieci do 5 r.ż. o podwyższonym ryzyku zachorowania na IChP.

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. uczęszczających do żłobka, przedszkola lub z chorobami przewlekłymi, w tym zaburzeniami odporności.

Według danych Światowej Organizacji Zdrowia około 14,5 mln dzieci poniżej 5 r.ż. choruje rocznie na świcie na IChP, a blisko 1 mln dzieci w wieku od 1 do 59 m.ż. rocznie umiera z ich powodu. Współczynnik zapadalności 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 nosicielstwo *S. pneumoniae* szacowane jest na 80-98% dzieci w wieku 6 m.ż.-5 r.ż. Ponadto w populacji

polskiej nosicielami *S. pneumoniae* jest około 62% dzieci chodzących do żłobka i 22% dzieci przebywających w domu.

Podsumowując:

- Odnalezione dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej i kosztowej szczepień preparatami 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 od 2 m.ż. 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 w przedziale wiekowym 0-2 r.ż. poprzez przeprowadzenie skutecznych szczepień przeciwko pneumokokom. Cele szczegółowe dotyczą: objęcia programem możliwie wysokiej liczby dzieci, uzyskania możliwie najwyższej frekwencji, przygotowania raportu programu według odpowiedniego schematu, zmniejszenia zapadalności i umieralności z powodu IChP wśród dzieci, zmniejszenia chorobowości populacji ogólnej dzięki podniesieniu odporności populacyjnej, zmniejszenia stosowania antybiotyków. Program będzie realizowany od 2011 roku. W projekcie wymienia się dwa różne okresy realizacji: 2011 (1 rok) oraz 1,5 roku. Czas realizacji uzależniony jest od wyboru grupy docelowej i dostępnych środków finansowych: model jednorazowego cyklu szczepień – wykonanie cyklu szczepień wszystkich dzieci zakwalifikowanych (czas trwania około 1,5 roku do momentu zakończenia szczepień ostatnią dawką); model wielokrotnego cyklu szczepień – w I etapie wykonanie cyklu szczepień wszystkich dzieci zakwalifikowanych, w II etapie doszczepianie kolejnych dzieci z grupy docelowej. Do programu zostaną zaproszone wszystkie dzieci w wieku od 6 tyg.ż. do 2 r.ż., zameldowane na terenie miasta [REDAKTOWANE], które nie były szczepione przeciwko pneumokokom według wariantu 3+1. Zaplanowano następujące etapy: opracowanie programu; wybór jednostek realizujących program; dotarcie z informacją o programie do rodziców, spełniających kryteria włączenia (działania edukacyjne); rekrutacja dzieci do programu; badanie dzieci, szczepienia według przyjętego schematu, zgodnego ze wskazaniami producenta szczepionki.

Komentarz:

Oceniany program odnosi się do dobrze zdefiniowanego problemu zdrowotnego – zakażeń bakteriami *S. pneumoniae* i wywoływanych przez nie chorób.

Istnieje wiele wtórnych dowodów naukowych (czyli opracowań zbiorczych dostępnych danych) 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.

Z treści projektu nie wynika okres realizacji programu. Autor wymienia rok 2011 oraz 1,5 roku (do momentu zakończenia szczepień ostatnią dawką). Nie podano również, na jaki okres czasu obliczono całkowity koszt szczepień.

Autor programu podał liczbę jednostek szczepionki (150), która zostanie wykorzystana. Natomiast nie podano oszacowania populacji ani na jakiej podstawie ustalono liczbę przewidywanych jednostek. Brak jasności co do schematu dawkowania (w schemacie 3+1 tą liczbą dawek uda się zaszczepić 37 dzieci, w schemacie 2+1 – 50 dzieci)

Dodatkowo brak sprecyzowania wieku populacji docelowej programu. Wymienia się dzieci od 6 tyg.ż do 2 r.ż; nie zaszczepione wcześniej przeciwko pneumokokom według wariantu 3+1 oraz dzieci od 6 tyg.ż. do 5 r.ż. (wariant C), które nie należą do grupy ryzyka zachorowania na IChP. Tymczasem wiek szczepionych istotnie wpływa na wielkość populacji, którą można objąć szczepieniami przy założonej liczbie dawek.

Ponadto program oferuje działania o potwierdzonej skuteczności, powszechnie akceptowane, zalecane przez ekspertów polskich i zagranicznych, finansowane w wielu krajach europejskich, o wysokim prawdopodobieństwie kosztowej efektywności w systemach opieki zdrowotnej państw rozwiniętych.

W programie przewidziane są działania edukacyjne dla rodziców dzieci, spełniających kryteria włączenia do programu, co stanowi zaletę programu. Wskazane jest długotrwałe monitorowanie wszczepialności i liczby hospitalizacji z powodu zapaleń płuc w populacji docelowej programu.