Warszawa, 26.10.2017

Prof. dr. hab. n med. Ewa Bernatowska
v-ce Przewodnicząca
Pediatrycznego Zespołu Ekspertów
ds Programu Szczepień Ochronnych
L/ DOK/IMM/14/2017

Prof. dr. hab. n med. Teresa Jackowska
Konsultant Krajowy
w dziedzinie pediatrii

Dotyczy: pisma GSK wysłanego do Ministra Zdrowia w dniu 20.10.2017, informujące o nowych daniach naukowych dotyczących szczepionek przeciwko pneumokokom (pismo: GSK/WAW/DRZ/IN/181017/1 z dnia 17.10.2017.

Szanowna Pani Profesor,

Firma GSK wśród tz: *<nowych danych naukowych dotyczących szczepień przeciwko pneumokokom> wymienia jako niezależną publikacje Raport The International Vaccine Access Center (IVAC) at Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health „Pneumococcal Conjugate Vaccine product assessment April 2017 www.jhsph.edu/ivac, w którym na podstawie technicznych i programowych dowodów stwierdzono , że zarówno PCV 10 , jak i PCV13 wykazały wysoką efektywność i wpływu na Inwazyjną Chorobę Pneumokokową (IChP), zapalenia płuc i inne skutki, porównywalny wpływ na zachorowania w rutynowej praktyce oraz bardzo dobry profil bezpieczeństwa*. Raport także cytuje za ChPL Synflorixu – lipiec 2017, że PCV10 zapewnia ochronne poprzez reakcje krzyżową przed serotypem 19A.

Wyjaśniam:

1) Raport IVAC przygotowywany jest dla GAVI, podobnie jak opracowania innych szczepionek, powstał na podstawie wybranych publikacji,. Ma on pomoc krajom rozwijającym się przy wyborze szczepionek. W krajach tych nie są prowadzone systematyczne badania epidemiologiczne tak jak w krajach rozwiniętych , m.in. w Polsce. Raport ten też nie ma obecnie statusu dokumentu WHO, nie był również publikowany, dostępny jest na stronie: www.jhsph.edu/ Nie ma w nim systematycznego przeglądu literatury i w żadnym wypadku nie może być stosowany do porównania PCV13 i PCV10, nie zawiera również żadnych statystycznych opracowań, które pozwalałyby na takie porównanie. Autorzy raportu podkreślają, że intencją nie jest wskazywanie, który produkt należy stosować szczególnie, gdyż na ogół nie znane są w tych krajach dane o występowaniu poszczególnych serotypów.

Raport podkreśla, że oba produkty podawane w 3. dawkowym schemacie są wysoce efektywne wobec serotypów zawartych w szczepionkach PCV10 i PCV13. Raport podkreśla również (Rozdział 3.8), że różnice między tymi szczepionkami stanowią 3 dodatkowe serotypy zawarte w PCV 13. Wybrane publikacje ograniczone są do danych dla dzieci do 5 roku życia, natomiast raport nie uwzględnia danych o wpływie szczepień na populacje nieszczepioną.

Podsumowując: Raport IVAC nie jest opracowaniem naukowym i nie wnosi żadnych nowych danych. Wskazuje na wysoką efektywność obu szczepionek, uwzględniając różnice, którą stanowią 3 dodatkowe serotypy zawarte w PCV 13. Raport nie uwzględnia badań wpływu obu szczepionek na nie szczepioną populacje (tz; odporność zbiorowiskowa).

Najnowszy raport SAGE (agendy WHO) z dnia 17-19 października,2017, Genewa, podkreśla efektywność obu szczepionek, podając, że szczepionka PCV13 wnosi dodatkową, istotną statystycznie ochronę przed zakażeniami wywołanymi serotypem 19A i serotypem 6C. http://www.who.int/imunization/sage/en/index.html.

2) W Charakterystyce Produktu Leczniczego(ChPL) z lipca 2017 nie ma nowych wyników badań na które się firma GSK powołuje się w swoim piśmie. W grupach ryzyka są te same wyniki badań , które w kwietniowej ChPL wykazały że szczepionka PCV10 w badanych grupach ryzyka wykazuje słabszą immunogenność, powtarzalnie niższą ochronę wobec serotypów 6B I 23F. W obecnej ChPL pominięto informacje o tych 2 istotnych serotypach, jednak w publikacjach one są. W załączonym piśmie do Pana Ministra Radziwiłła(pismo z dnia 2.10.2017 roku L/DOC/IMM/10/2017) umieściliśmy szczegółowe informacje oraz piśmiennictwo dotyczące niewystarczającej aktywność opsonofagocytarnej u dzieci z HIV i anemią sierpowatą. Słabszą odpowiedz poszczepienną podkreśla fakt, że u zdrowych dzieci powyżej 2 roku życia, dla uzyskania odporności potrzebne są 2 dawki szczepionki, podczas gdy wystarczy 1 dawka szczepionki PCV13 dla wytworzenia ochronny u dzieci w wieku od 2-5 roku życia (ChPL szczepionki PCV10).

Podsumowanie: Należy wziąć pod uwagę, że słabsza immunogenność PCV10 oraz mniejszy zakres ochrony przed serotypami odpowiedzialnymi za IChP (http://www.koroun.edu.pl/pdf/ICHP2016.pdf) u dzieci z grup ryzyka może mieć katastrofalne skutki. Stanowisko Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych oraz towarzystw naukowych; Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Onkologii i Hematologii Dziecięcej, Polskiego Towarzystwa Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej w kwestii rekomendacji szczepionki PCV13 do szczepień w grupach ryzyka nie uległo zmianie. Rekomendacje obejmują nie tylko szczepienia przeciwko pneumokokom szczepionką PCV13 u dzieci do 5 roku życia , ale także wszystkie grupy ryzyka do 19 roku życia włącznie.

Firma GSK informuje o dostępnych danych , potwierdzających zapewnienie ochrony przed reagującym krzyżowo serotypem 19A. Przeczą temu chociażby ostatnio opublikowane alarmujące badania z krajów Ameryki Łacińskiej, które wykazały wysoki wzrost zachorowań

wywołanych serotypem 19A, wzrost ten obserwuje się od momentu wprowadzenia szczepień PCV10. Wobec rosnącej liczby zachorowań w Chile w całej populacji wywołanych serotypem 19A zastąpiono szczepionkę PCV10 szczepionką PCV13. Wzrost zachorowań na IChP wywołane serotypem 19A obserwuje się także w Brazylii i Kolumbii, które tę szczepionkę stosują. Badania te jak wykazali autorzy wystąpiły od momentu, gdy wprowadzono szczepienia PCV10. W tych krajach również rozważa się powszechne szczepienia szczepionką PCV13, która zapewni szerszą ochronę a przede wszystkim odporność populacyjną , http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2017.1334555. W cytowanej przez GSK pracy de Oliveira L.H. dokonano systematycznego przeglądu badań porównując PCV10 i PCV13. W pracy dane dotyczyły głównie efektywności stosowanej tam szczepionki PCV10, w mniejszym stopniu PCV13 (badania tylko dla IChP). Te badania, nie uwzględniają obserwacji w innych krajach, gdzie występują różne warunki epidemiologiczne. Z kolei trudna jest ocena badań w Szwecji (Naucler P i wsp.), gdyż występuje różna epidemiologia w regionach stosowania PCV10 lub PCV13. Natomiast wykazano różnice w odniesieniu do serotype 19A I 6C, **szczepionka PCV10 nie wykazywała odporności krzyżowej wobec serotypu 19A.**
Obserwacje z **krajów europejskich** (obserwacje fińskie i holenderskie), tam gdzie w powszechnych szczepieniach niemowląt stosowana jest szczepionka PCV10 **nie obserwuje się redukcji zakażeń serotypem 19A , lecz właśnie wzrost zakażeń inwazyjnych w całej populacji.** Tak, więc „Efektywność rzeczywista" w odniesieniu do IChP (pisze o tym w GSK) jako **efekt krzyżowej reakcji serotypów szczepionkowych PCV10, reagujących krzyżowo z serotypem 19A – nie znajduje potwierdzenia w rzeczywistej efektywności tej szczepionki.** Słabsza immunogenności nieistotnie wpływa na nosicielstwo bakterii w populacji ,dodatkowo PCV10 w ogóle nie wpływa na nosicielstwo serotypów 19 A, 3 - co powoduje wzrost zachorowań, wywołanych przez te serotypy. W ostatnim Raporcie IVAC z października 2017 znajdują się informacje o badaniach porównawczych wpływu na nosicielstwo PCV10 w schemacie 2+1 i 3+0. W 3 badaniach wykazano wzrastał 19A, a w jednym 2+1 nosicielstwo spadło, ale nie w wyniku szczepień, tylko chwilowego spadku krążącego serotypu 19A.

Podsumowanie: Rekomendacje Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych dla szczepionki PCV13 dla dzieci do 2 roku życia wynikają z szerszej ochrony i wyższej immunogenność tej szczepionki. W krajach, gdzie stosuje się szczepionkę PCV10 obserwuje się gwałtowny wzrost zachorowań na IChP wywołaną szczepami 19A i 3 których nie ma w PCV10. W świetle tych badań wprowadzenie szczepień PCV13 jest jeszcze bardziej uzasadnione, gdyż PCV13 chroni populacje nie szczepioną, zapewnia istotną redukcję nosicielstwa u dzieci, osób dorosłych i osób starszych 65+ (badania światowe, również polskie, 10 – letnie obserwacje z Kielc). Rekomendacje dla PCV13 są obecnie bardziej niż kiedykolwiek uzasadnione. **Należy podkreślić, że 85% wszystkich chorujących na IChP to osoby dorosłe.** Szczepienia populacyjne szczepionką PCV10 w najbliższych latach nie zahamują zachorowań w nieszczepionych grupach wiekowych, w tym także na zapalenia płuc wywołane serotypami zawartymi w tej szczepionce (brak dostatecznej tz. ochrony śluzówkowej) . Zapalenia płuc i IChP wywołana przez serotyp 3 jest najczęstszą przyczyną zachorowań i zgonów u osób starszych w Polsce. Wstępne wyniki

trwających obecnie w USA badań, wskazują że 1 zaszczepione dziecko PCV13 chroni 3-szy nieszczepione osoby starsze (informacja - prof. Ron Dagan). Dyrektywa WHO z 2012 roku zaleca wybór do narodowych programów szczepień ochronnych szczepionki przeciwko pneumokokom w oparciu o badania epidemiologiczne w danym kraju.

W kontekście coraz to nowych, kolejnych badań i obserwacji z krajów, które stosują obie szczepionki - nie można w żadnym stopniu uznać szczepionki PCV13 i PCV10 za szczepionki równoważne, co nieustannie od lat stara się wykazywać firma GSK.

Z poważaniem

Prof. dr hab. n. med. Ewa Bernatowska
V-ce przewodnicząca
Pediatrycznego Zespołu Ekspertów
ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia
Klinika Immunologii
Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”