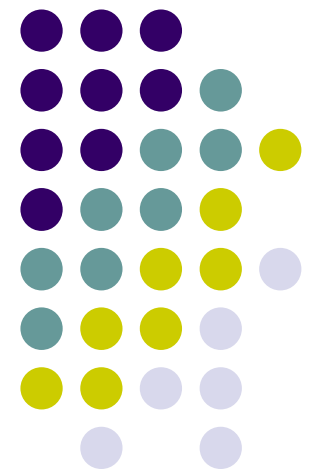


Monitorowanie niepożądanych odczynów poszczepiennych

- zasady zgłaszania i rejestracji

Anna Góralewska
WSSE, Warszawa
20.06.2017 r.



Bezpieczeństwo szczepień



- ❑ Szczepionki należą do najlepiej sprawdzanych preparatów farmaceutycznych:
 - **Badania przedrejestracyjne,**
 - **Badania porejestracyjne** (kluczowe znaczenie monitorowania NOP),

- ❑ Stosowane metody kontroli jakości i bezpieczeństwa szczepionek oraz prowadzone badania naukowe są gwarancją dostępności na rynku jedynie szczepionek o potwierdzonej jakości, bezpieczeństwie i skuteczności.

- ❑ Dlaczego bezpieczeństwu szczepień poświęca się wiele uwagi?
 - dotyczą zwykle osób **zdrowych** i podawane są **profilaktycznie**, w przeciwieństwie do większości produktów farmaceutycznych podawanych osobom chorym w celu ich leczenia;
 - w większości przypadków **podawane są dzieciom**, co wiąże się ze szczególnie wysoką wrażliwością na ewentualne działania niepożądane;



Badania przedrejestracyjne

- ❑ **Laboratoryjne** (bezpieczeństwo materiałów, produktów pośrednich i końcowego produktu prowadzone *in vitro*);
- ❑ **Kliniczne** u ludzi (immunogenność i bezpieczeństwo szczepionek - **ocena występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych**):
 - **badania fazy I** (wykrywają najczęściej występujące NOP),
 - **badania fazy II** (wykrywają częste NOP),
 - **badania fazy III** (umożliwiają wychwycenie rzadziej występujących NOP).

Badania porejestracyjne



- ❑ Służą do wykrywania odczynów:
 - rzadko występujących,
 - o opóźnionym występowaniu,
 - występujących w określonych subpopulacjach;

- ❑ Obejmują:
 - **Bierny nadzór nad NOP,**
 - Badania IV fazy (np. porównanie bezpieczeństwa i immunogenności szczepionek różnych producentów).

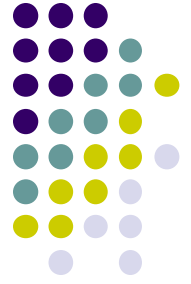
Bezpieczeństwo realizacji szczepień



- ❑ Prawidłowe przeprowadzenie szczepienia:
 - **badanie kwalifikacyjne** przed szczepieniem,
 - wykonanie szczepienia **zgodnie z zasadami**;

- ❑ **Monitorowanie** niepożądanych odczynów poszczepiennych (**nadzór nad NOP**).

Nadzór nad NOP



- ❑ Nadzór nad NOP :
- jest **podstawą oceny bezpieczeństwa szczepionek** w ich praktycznym zastosowaniu,
- stanowi **podstawową barierę zabezpieczającą przed szkodliwymi efektami** nie wykrytymi w badaniach klinicznych lub występującymi wskutek błędów w przechowywaniu i transporcie szczepionek,
- dane epidemiologiczne uzyskane z nadzoru nad NOP **stanowią podstawę racjonalnej oceny odczynowości szczepionek i dostarczają argumentów przeciw agresywnej propagandzie antyszczepionkowej.**

Monitorowanie NOP na świecie



- ❑ Wśród organizacji o największym prestiżu i ogólnoświatowym zasięgu, czuwających nad bezpieczeństwem szczepień, jest powołany przez WHO w 1999 roku **Światowy Komitet Doradczy ds. Bezpieczeństwa Szczepień** (Global Advisory Committee on Vaccine Safety - **GACVS**), który dwa razy w roku dokonuje oceny publikacji oraz wszystkich dostępnych informacji dotyczących bezpośrednich lub odległych skutków stosowania szczepionek i udostępnia swoją ocenę w czasopiśmie Weekly Epidemiological Report;
- ❑ System zgłaszania NOP w USA – od 1990 r. do **VAERS** (Vaccine Adverse Event Reporting System), umożliwia rejestrowanie odczynów zgłaszanych obowiązkowo oraz doniesień dobrowolnych;
- ❑ W Europie analizy prowadzi **EMA** (Europejska Agencja Leków), do której przekazywane są przez NIZP-PZH dane z Polski.



Monitorowanie NOP w Polsce

- ❑ **System monitorowania NOP jest w Polsce jednym z elementów rutynowego nadzoru epidemiologicznego:**
 - funkcjonuje od drugiej połowy lat 90. XX w.,
 - został opracowany w Zakładzie Epidemiologii NIZP-PZH, na podstawie zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia.

 - ❑ **Celem monitorowania NOP jest:**
 - prowadzenie świadomej polityki szczepień uwzględniającej, oprócz skuteczności szczepień, również ich odczynowość
- oraz
- uzyskanie wiedzy pomocnej w formułowaniu innowacyjnych skutecznych szczepionek.

Monitorowanie NOP – podstawy prawne



- ❑ System nadzoru nad NOP w Polsce podlega regulacji prawnej zawartej w:
 - **USTAWIE** z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (t.j. Dz. U. z 2016 r. poz. 1866)

oraz

- **Rozporządzeniu Ministra Zdrowia** z 21 grudnia 2010 roku w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz kryteriów ich rozpoznawania, monitorowania i rejestracji (Dz. U. Nr 254 poz. 1711)



NOP – definicja w świetle prawa

- ❑ *(def. ustawowa - Art. 2. pkt. 16):* „niepożądany objaw chorobowy pozostający w związku czasowym z wykonanym szczepieniem ochronnym”;

- ❑ *(rozwińcie def. zawarte w rozporządzeniu):* „Jeśli nie podano inaczej i z wyjątkiem odczynów po szczepieniu BCG, za związane czasowo ze szczepieniem uznaje się **zaburzenia stanu zdrowia, które wystąpiły w okresie 4 tygodni po podaniu szczepionki**”, mogą one być wynikiem:
 - 1) **indywidualnej reakcji** organizmu człowieka szczepionego na podanie szczepionki;
 - 2) **błędu wykonania** szczepionki lub **błędu podania** szczepionki;
 - 3) **zjawisk od szczepienia niezależnych**, a tylko przypadkowo pojawiających się po szczepieniu.



NOP – zakres regulacji zawartych w rozporządzeniu

- ❑ **Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz kryteriów ich rozpoznawania z 21 grudnia 2010 r. (*Dz. U. 2010, nr 254, poz. 1711*), określa:**
 - *rodzaje NOP i kryteria ich rozpoznawania,*
 - *sposób zgłaszania ,*
 - *wzory formularzy zgłoszeń,*
 - *sposób prowadzenia rejestru zgłoszeń*

– mając na względziezapewnienie skutecznego nadzoru epidemiologicznego w zakresie występowania tych odczynów.

Rodzaje NOP



- ❑ Odczyny **miejscowe**, w tym odczyny miejscowe po szczepieniu BCG,
- ❑ Odczyny poszczepienne **ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN)**,
- ❑ **Inne NOP.**

Kryteria rozpoznawania NOP

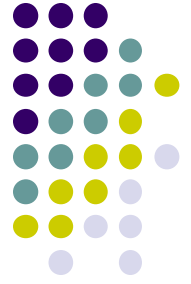


- ❑ **Odczyn ciężki** - zagraża życiu i może:
 - wymagać hospitalizacji w celu ratowania zdrowia,
 - prowadzić do trwałego ubytku sprawności fizycznej lub umysłowej,
 - kończyć się śmiercią;

- ❑ **Odczyn poważny** - charakteryzuje się dużym nasileniem objawów, w postaci znacznego obrzęku kończyny, silnego jej zaczerwienienia, wysokiej gorączki, ale nie spełnia kryteriów ww. odczynu ciężkiego;

- ❑ **Odczyn łagodny** - nie ma szczególnie dużego nasilenia, charakteryzuje się występowaniem:
 - miejscowego obrzęku kończyny,
 - silnego miejscowego zaczerwienienia,
 - gorączki.

Sposób zgłaszania NOP



- ❑ Lekarz, który podejrzewa lub rozpoznaje wystąpienie niepożądanego odczynu poszczepiennego, ma **obowiązek**, w ciągu **24 godzin** od powzięcia podejrzenia jego wystąpienia, zgłoszenia takiego przypadku do **państwowego powiatowego inspektora sanitarnego (PPIS)** właściwego dla miejsca powzięcia podejrzenia jego wystąpienia.

Art. 21. 1. Ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (t.j. Dz. U. z 2016 r. poz. 1866)

Sposób zgłaszania NOP



□ Wzory formularzy zgłoszenia NOP po szczepieniu:

- przeciwko gruźlicy,
- Innym niż przeciwko gruźlicy,

określone są w załączniku nr 2 do *Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz kryteriów ich rozpoznawania z 21 grudnia 2010 r. (Dz. U. 2010, nr 254, poz. 1711)*,

Sposób zgłaszania NOP



- ❑ Lekarz wypełnia części I-IV formularza zgłoszenia,
- Przesyła do PPIS listem poleconym w dwóch kopertach, z których koperta wewnętrzna opatrzona jest wyraźnym adresem zwrotnym nadawcy i nadrukiem „DOKUMENACJA MEDYCZNA”,
albo
- Przesyła za pomocą poczty elektronicznej, jeżeli pozwalają na to techniczne możliwości nadawcy i odbiorcy, w formie **przesyłek kodowanych**,
albo
- Przekazuje w zamkniętej kopercie **bezpośrednio osobie upoważnionej** do ich odbioru za pokwitowaniem.

Sposób zgłaszania NOP



- ❑ PPIS **uzupełnia część V i VI** formularza lub niezwłocznie przekazuje formularz powiatowemu inspektorowi sanitarnemu właściwemu ze względu na miejsce wykonania szczepienia celem uzupełnienia formularza.
- ❑ W przypadku stwierdzenia oczywistej omyłki w wypełnieniu formularza powiatowy inspektor sanitarny **może dokonać korekty** formularza na podstawie informacji telefonicznej potwierdzonej pisemnie, przesłanej faksem lub z użyciem innego urządzenia do teletransmisji danych.

Sposób zgłaszania NOP



- ❑ PPIS **przesyła kopie** formularza NOP, z zachowaniem poufności danych osobowych, do:
 - Zakładu Epidemiologii NIZP-PZH;
 - Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów Biobójczych, 03-736 Warszawa, ul. Ząbkowska 41 (od lipca 2007r.);
 - Państwowego Wojewódzkiego Inspektora Sanitarnego (PWIS).

Zgłoszenie ciężkiego lub poważnego NOP



- ❑ W przypadku wystąpienia **ciężkiego** lub **poważnego** NOP, właściwy PPIS, **nie później niż po upływie godziny** po powzięciu wiadomości, udostępnia informacje o fakcie wystąpienia takiego odczynu właściwemu PWIS,

- ❑ PWIS, **nie później niż po upływie godziny** od powzięcia ww. wiadomości, udostępnia tę informację:
 - Głównemu Inspektorowi Sanitarnemu,
 - NIZP-PZH,
 - URPL (Wydział Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych),
 - Wojewódzkiemu Inspektorowi Farmaceutycznemu.

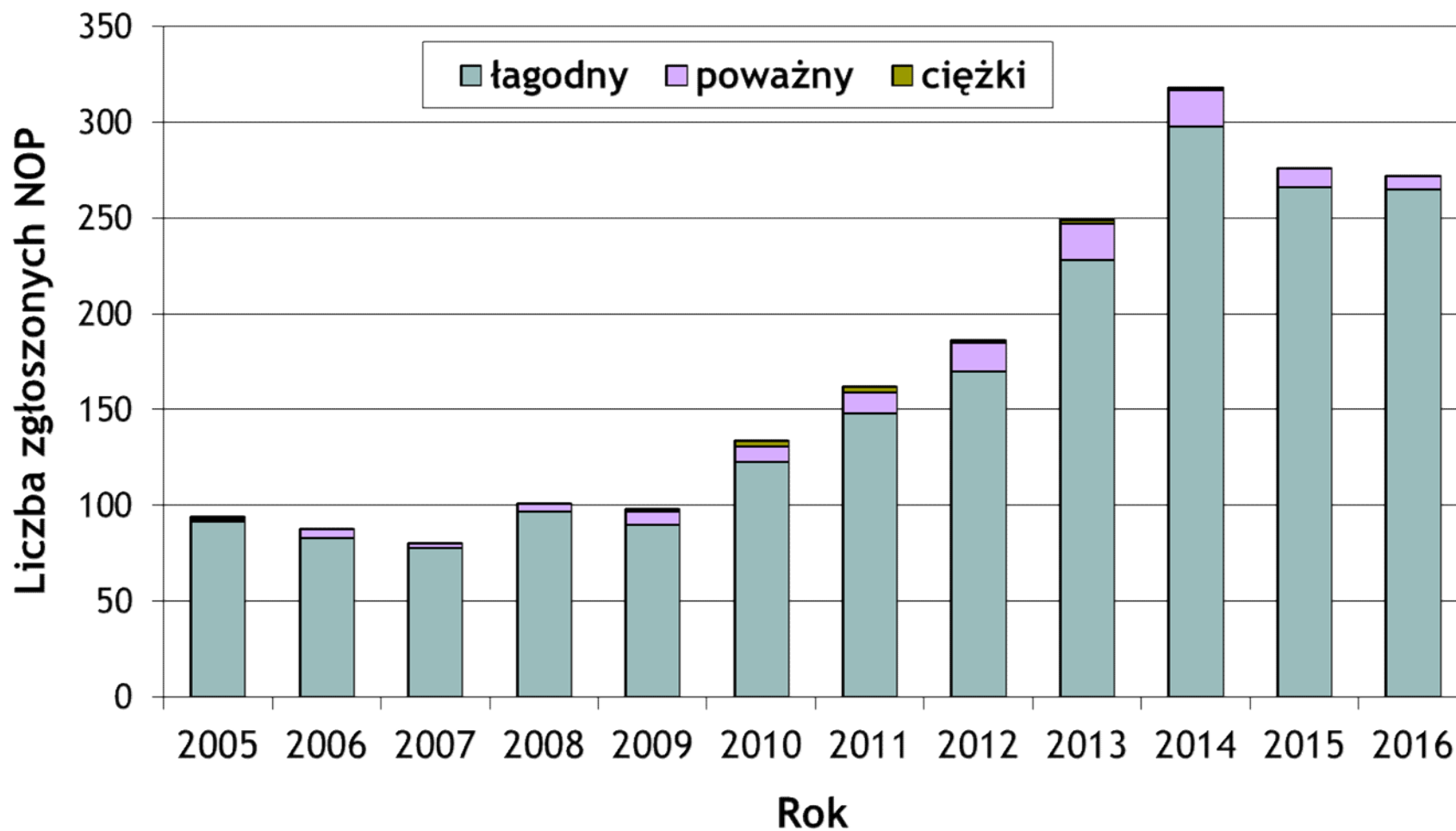
Sposób rejestracji NOP



- ❑ PPIS prowadzi **powiatowy rejestr zgłoszeń NOP** na podstawie zbioru oryginałów zgłoszeń;
- ❑ PWIS prowadzi **wojewódzki rejestr zgłoszeń NOP** na podstawie zbioru kopii formularzy zgłoszeń;
- ❑ Dane zgromadzone w rejestrze zgłoszeń NOP są przechowywane przez 10 lat od dnia zgłoszenia.



Liczba zgłoszonych NOP, według ciężkości, woj. mazowieckie, 2005-2015





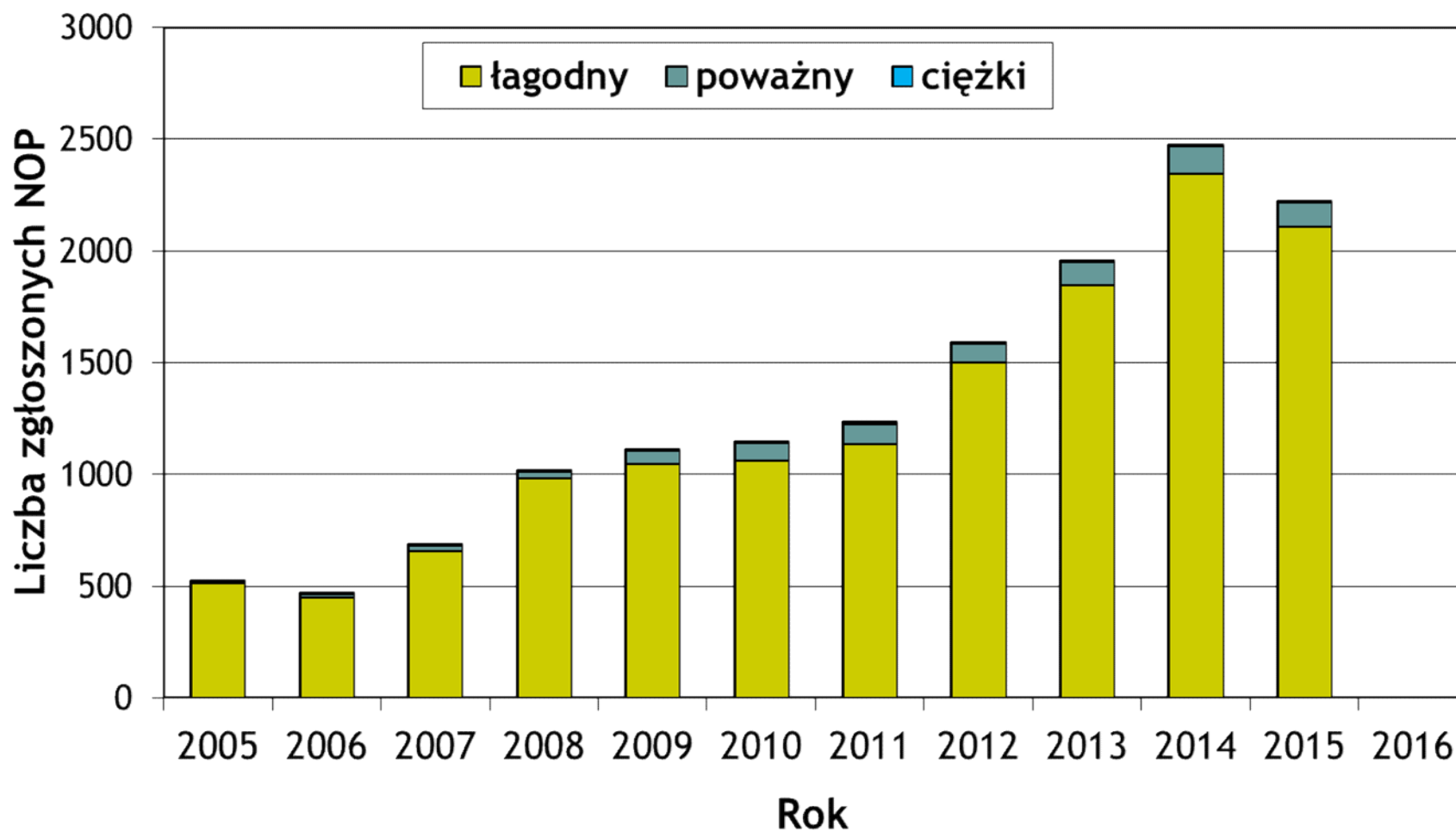
Sposób rejestracji NOP

- ❑ W Zakładzie Epidemiologii NIZP-PZH, na podstawie zgłoszeń NOP przekazanych przez Inspekcję Sanitarną:
 - każde zaburzenie stanu zdrowia zgłoszone na formularzu zgłoszenia NOP jest analizowane i kwalifikowane na podstawie kryteriów opracowanych przez światowych ekspertów,
 - zgłoszone NOP są ostatecznie weryfikowane, rejestrowane i udostępniane w biuletynie „**Szczepienia Ochronne w Polsce**”
- ❑ Dodatkowo od końca 2013 r. rodzice i wszystkie osoby zainteresowane mogą zgłaszać NOP do [Wydziału Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych URPL](#).



Liczba zgłoszonych NOP, według ciężkości, Polska, 2005-2015

(wg danych NIZP PZH)



Zmniejszenie ryzyka chorób zwiększa znaczenie ryzyka NOP



Disease	Pre-vaccine Era*	2006**	% decrease
Diphtheria	175,885	0	100
Measles	503,282	55	99.9
Mumps	152,209	6,584	95.7
Pertussis	147,271	15,632	89.4
Polio (paralytic)	16,316	0	100
Rubella	47,745	11	99.9
Congenital Rubella Syn.	823	1	99.9
Tetanus	1,314	41	96.9
<i>H. influenzae</i> type b and unknown (<5 yrs)	20,000+	208	99.0
Total	1,064,854	22,532	97.9
Vaccine Adverse Events	N/A	15,484	+++

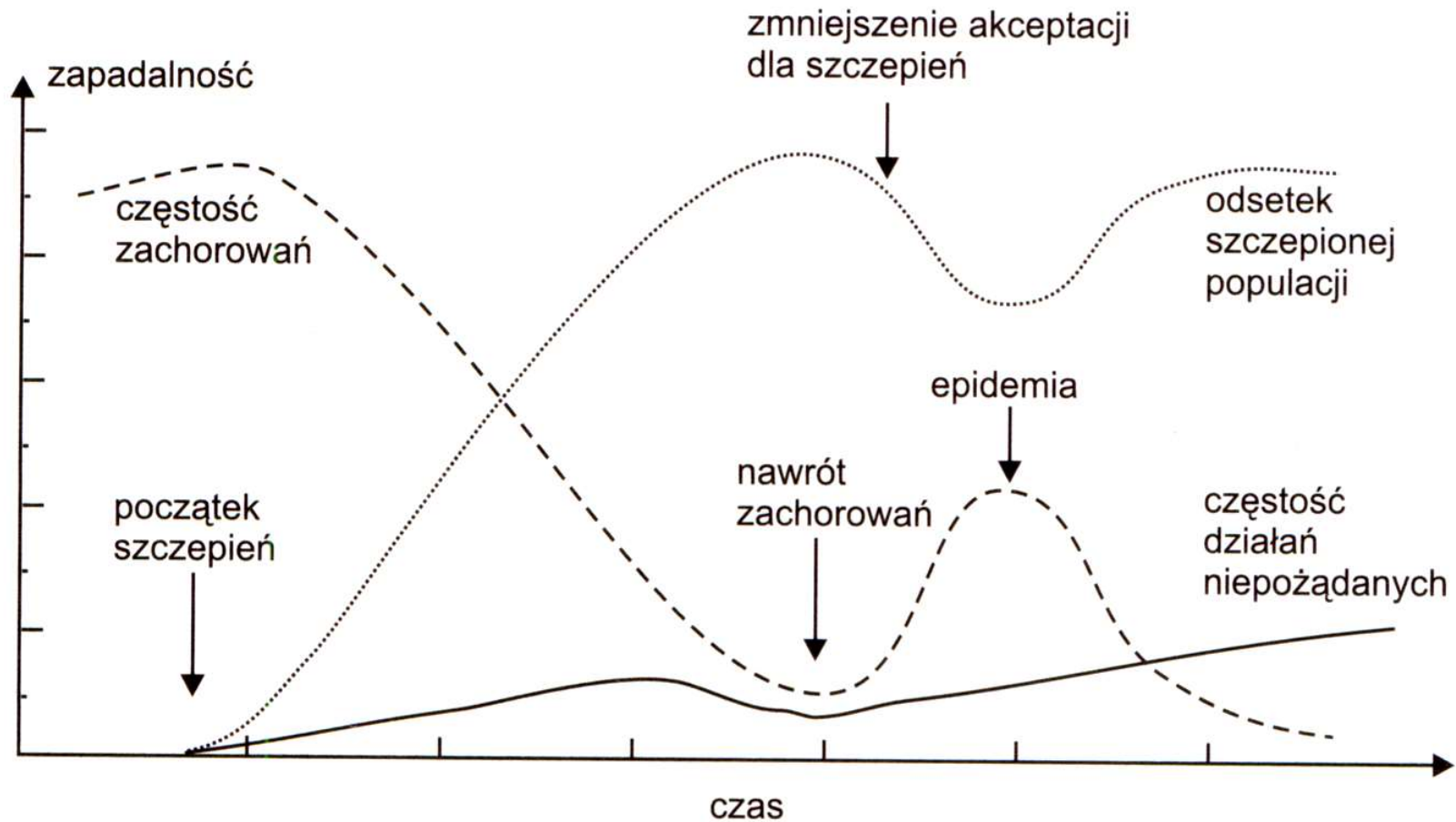
* Baseline 20th century annual morbidity

+ Estimated because no national reporting existed in the pre-vaccine era

** Source: *MMWR* 2007;56(33):851-64

Zależność pomiędzy akceptacją szczepień, częstością NOP i epidemiologią danej choroby

(„Wakcynologia”, α- medica press, 2007)



Częstość występowania NOP



- ❑ Ogólnie częstość występowania NOP, rejestrowanych w ramach rutynowego nadzoru epidemiologicznego, zależy od rodzaju szczepionki i jest szacowana na poziomie 1 niepożądany odczyn poszczepienny na 10 000 osób zaszczepionych.

- ❑ Odczyny mogą być:
 - **Częste** - pojawiające się częściej niż w 1 na 100 szczepień (więcej niż w 1% szczepień),
 - **Rzadkie** - pojawiające się rzadziej niż 1 na 100 szczepień, ale częściej niż 1 na 10 000 (między 1% a 0,01%),
 - **Bardzo rzadkie** - pojawiające się rzadziej niż 1 na 10000 szczepień (mniej niż 0,01% szczepień).

Częstość występowania NOP rejestrowanych w Polsce – szczepienie BCG



Odczyn węzłowy po BCG - częstość wg danych z piśmiennictwa: od 1 na 1000 do 1 na 10 000 szczepień (od 0,1% do 0,001%)		
Rok	Liczba zarejestrowanych NOP	Częstość występowania
2010	138	1 na 2 816 (0,04%)
2011	124	1 na 2 957 (0,03%)
2012	159	1 na 2 299 (0,04%)
2013	204	1 na 1 693 (0,06%)
2014	285	1 na 1 224 (0,08%)
2015	239	1 na 1 460 (0,07%)



Monitorowanie NOP w Polsce - wnioski

- ❑ Obowiązujący w Polsce bierny nadzór epidemiologiczny nad zgłoszeniami NOP oceniany jest jako dość dobrze funkcjonujący, chociaż ma swoje ograniczenia:
 - **problem czułości systemu nadzoru** - w znacznej mierze opiera się na odpowiedzialności i profesjonalizmie personelu medycznego, zgłaszającego przypadki odczynów poszczepiennych,
 - **problem czułości rodziców/opiekunów** dziecka pod kątem ew. objawów NOP, ale również **świadomości**, że w przypadku ich wystąpienia trzeba zgłosić się do lekarza, który na podstawie występujących objawów oraz badania podejmuje decyzję o zasadności zgłoszenia danego przypadku do nadzoru jako niepożądanego odczynu:
 - od 2016 r. pojawiły się **NOP zgłaszane „na życzenie”/”na żądanie” rodziców**, kilka tygodni po szczepieniu – bez zgłoszenia się do lekarza w czasie występowania objawów i możliwości ich oceny pod kątem NOP (w woj. mazowieckim: 7 przypadków w 2016 r. i 7 w 2017 r. do 9.06.),
 - są one wykorzystywane przez rodziców jako powód rezygnacji z dalszych szczepień u dziecka..



Monitorowanie NOP w Polsce - wnioski

- ❑ **Bezpieczeństwo szczepień mogą zwiększyć:**
 - **Lekarz i pielęgniarka realizujący szczepienia** - przez:
 - realizację szczepień zgodnie z zasadami i aktualną wiedzą medyczną, dotyczącą wskazań i przeciwwskazań do szczepień;
 - szerzenie wiedzy o korzyściach ze szczepień i rzetelne informowanie o ryzyku działań niepożądanych;
 - obserwowanie ew. wystąpienia NOP, ich zgłaszanie i właściwe leczenie;
 - **Rodzice/opiekunowie** - przez niezwłoczne zgłoszenie się, w przypadku zaobserwowania u dziecka objawów mogących mieć związek ze szczepieniem, do lekarza, który na podstawie objawów klinicznych i badania podejmie decyzję o zasadności zgłoszenia danego przypadku do nadzoru jako NOP, w celu zapewnienia rzetelności danych;
 - **Pracownicy Inspekcji Sanitarnej** – przez dobrą bieżącą współpracę z osobami rozpoznającymi i zgłaszającymi NOP, w celu zwiększenia czułości nadzoru.



Podsumowanie

- ❑ **Systematyczna edukacja**, wpływająca na świadomość i odpowiedzialność rodziców/opiekunów oraz personelu medycznego w zakresie niepożądanych odczynów poszczepiennych, jest kluczowym narzędziem wpływającym na:
 - **poprawę czułości** systemu nadzoru nad NOP, ale także
 - **rzetelność** uzyskanych w tym nadzorze danych.

- ❑ Warto także pamiętać, że: **pomimo, iż ze szczepieniami ochronnymi wiąże się ryzyko wystąpienia NOP, to częstość występowania tych powikłań jest dużo mniejsza, niż ryzyko narażenia się na groźne choroby, przeciwko którym te szczepienia się stosuje.**