



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej szczepionki Infanrix-IPV/Hib, we wskazaniu:

Szczepionka Infanrix-IPV/Hib jest wskazana do czynnego uodporniania dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b. Szczepionka Infanrix jest również zalecana jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw *Haemophilus influenzae* typ b. Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia.

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-19/2013

Data ukończenia 14 listopada 2013 roku

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (GSK Services Sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (GSK Services Sp. z o. o.) zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (GSK Services Sp. z o. o.).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b.

Wykaz skrótów

AAFP	– ang. <i>the American Academy of Family Physicians</i>
AAP	– ang. <i>the American Academy of Pediatrics</i>
ACIP	– ang. <i>the Advisory Committee on Immunization Practices</i>
Agencja, AOTM	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
AHW	– ang. <i>the Alberta Health and Wellness</i>
AIS	– ang. <i>Alberta Immunization Strategy</i>
AKL	– Analiza kliniczna wnioskodawcy
Anty-FHA	– przeciwciała przeciwko hemaglutynie włókienkowej
Anty-HBs	– przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B
Anty-PRN	– przeciwciała przeciwko pertaktynie
Anty-PRP	– przeciwciała przeciwko fosforanowi polirybozylorybitolu zawartego w otocze polisacharydowej <i>Haemophilus Influenzae</i> typ b
Anty-PT	– przeciwciała przeciwko toksynie krztuścowej
AR	– Analizy Racjonalizacyjnej
AW	– analiza wnioskodawcy
AWA	– analiza weryfikacyjna Agencji
bd	– brak danych
ChPL	– Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	– (ang. – Confidence Interval) przedział ufności
DTaP, DTPa	– (ang. <i>diphtheria, tetanus, pertussis</i>) – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (komponent bezkomórkowy krztuśca)
DTap/IPV	– szczepionka skojarzona przeciwko błonicy (wyższe nasilenie toksoidu błoniczego), tężcowi, koklusz (krztuśca) i polio
dTaP/IPV	– szczepionka skojarzona przeciwko błonicy (niskie nasilenie toksoidu błoniczego), tężcowi, koklusz (krztuśca) i polio
DTaP-IPV/Hib	– (ang. <i>diphtheria, tetanus, pertussis, polio i Haemophilus influenzae b</i>) – skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa), <i>poliomyelitis</i> (inaktywowana) oraz zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (skoniugowana)
DTPa-HBV-IPV/Hib	– skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa), WZW typu B, <i>poliomyelitis</i> (inaktywowana) oraz zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (skoniugowana)
DTPa-IPV//PRP~T	– skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa), WZW typu B, <i>poliomyelitis</i> oraz zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (skoniugowana)
DTwP, DTPw	– skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (komponenta pełnokomórkowa)
ELISA	– (ang. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>) – test immunoenzymatyczny
FHA	– hemaglutynina włókienkowa
GMC	– (ang. <i>geometric mean antibody concentration</i>) – średnia geometryczna stężenia przeciwciał
GMT	– (ang. <i>geometric mean titer</i>) – średnia geometryczna miana przeciwciał
GSK	– GSK Services Sp. z o.o.
GUS	– Główny Urząd Statystyczny
HBs	– jeden z antygenów powierzchniowych wirusa zapalenia wątroby typu B, jego poziom świadczy o zakażeniu WZW B
HBsAg	– jeden z antygenów powierzchniowych wirusa zapalenia wątroby typu B, jego poziom świadczy o zakażeniu WZW B
HBV, HepB	– wirus zapalenia wątroby typu B
Hib	– (łac. <i>Haemophilus influenzae b</i>) – bakteria wywołująca zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Hib/MenC	– (ang. <i>Hib and meningitis C</i>) – szczepionka skojarzona przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typ b i meningitis C.
HIV	(ang. <i>human immunodeficiency virus</i>) – ludzki wirus niedoboru odporności
ICSI	– ang. <i>Institute for Clinical Systems Improvement</i>
IPV	– (ang. <i>inactivated polio vaccine</i>) – inaktywowana szczepionka przeciw polio
ITT	– (ang. <i>intention-to-treat</i>) – analiza zgodna z intencją leczenia
Komparator	– interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
MenC	– (ang. <i>meningococcal group C</i>) – szczepionka przeciwko meningitis C – meningokowemu zapaleniu opon mózgowych typu C
MMR	– (ang. <i>measles, mumps, rubella</i>) – szczepionka skojarzona przeciwko takim chorobom jak: odra, świnka i różyczka
MZ	– Ministerstwo Zdrowia
NFZ	– Narodowy Fundusz Zdrowia

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b.

NOP	– niepożądane odczyny poszczepienne
PCV7	– siedmiowalentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom
PHAC	– ang. <i>the Public Health Agency of Canada</i>
PRN	– pertaktyna
PRP	– polisacharyd otoczkowy (fosforan polirybozorybitolu), składnik szczepionki chroniący przez zakażeniem H b
PRP-T	– skoniugowana szczepionka przeciwko Hib, zawierająca PRP skoniugowany z toksoidem tężcowym
PSO	– Program Szczepień Ochronnych
PSUR	– (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>) – Okresowych Raportów Bezpieczeństwa
PT	– toksoid krztuścowy
RCT	– (ang. <i>randomized controlled trial</i>) – randomizowane badanie z grupą kontrolną
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań	– Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)
SAS	(ang. <i>Statistical Analysis System</i>) – system umożliwiający przeprowadzenie randomizacji blokowej
Szczepienie ochronne	– podanie szczepionki przeciw chorobie zakaźnej w celu sztucznego uodpornienia przeciwko tej chorobie (na podstawie Ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi; Dz.U. 2008 nr 234 poz. 1570 z późn. zm.)
Td/IPV	– błonica, tężec i polio
Technologia	– technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
Ustawa o refundacji	– Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
Wytyczne	– „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej
WZW B	– wirusowe zapalenie wątroby typu B

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.3.1. Problem zdrowotny.....	10
2.4. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.4.2. Status rejestracyjny	14
2.4.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3. Ocena analizy klinicznej	16
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	16
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	16
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	26
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	26
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	27
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	27
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	44
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	45
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	46
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	53
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	61
4. Ocena analizy ekonomicznej	62
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	62
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	62
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	66
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	66
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	66
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	67
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	68
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	70
5. Ocena analizy wpływu na budżet	70
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	74

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	75
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	78
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	79
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	79
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	79
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	82
9.1. Rekomendacje kliniczne	82
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	82
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	82
11. Opinie ekspertów.....	84
12. Kluczowe informacje i wnioski	84
13. Źródła.....	90
14. Załączniki	93

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR) 06.09.2013 MZ-PLR-460-19426-2/KB/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- **Infanrix-IPV/Hib** (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typu b), ampułko-strzykawka bez igły po 0,5 ml z zawiesiną (DTPa-IPV) + 1 fiolka z proszkiem (Hib) + 2 igły w tekturowym pudełku, kod EAN 5909990891672

Wnioskowane wskazanie:

- Szczepionka INFANRIX-IPV/Hib jest wskazana do czynnego uodporniania dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typ b. Szczepionka Infanrix jest również zalecana jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw Haemophilus influenzae typ b. Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- [redacted]
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
- we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
- we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione
- [redacted]

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

- [redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- [redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza efektywności klinicznej
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego, przegląd systematyczny

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typ b.

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

GSK Services Sp. z o. o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 10 września 2013 r. do AOTM wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia, pismo znak: MZ-PLR-460-19426-2/KB/13 (z dnia 6 września 2013 r.), w przedmiocie przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla leku:

- **Infanrix-IPV/Hib** (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typu b), ampułko-strzykawka bez igły po 0,5 ml z zawiesiną (DTPa-IPV) + 1 fiolka z proszkiem (Hib) + 2 igły w tekturowym pudełku, kod EAN 5909990891672,

we wskazaniu:

- czynnego uodporniania dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b. Szczepionka Infanrix jest również zalecana jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw *Haemophilus influenzae* typ b. Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia.

Wraz z wnioskiem przekazano następujące analizy:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- Analiza ekonomiczna: Szczepionka pięciowalentna Infanrix-IPV/Hib (DTPa+IPV+Hib), [redacted]
- Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Infanrix-IPV/Hib, [redacted]

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

W dniu 21 października 2013 r. poinformowano MZ o zidentyfikowanych niezgodnościach przedłożonych analiz dla produktu leczniczego Infanrix-IPV/Hib (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typu b), względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego

szczerpionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae typ b*.

specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388).

W dniu 08 listopada 2013 r. do AOTM wpłynęło uzupełnienie analiz Wnioskodawcy przekazane przez MZ, pismem z dnia 05 listopada 2013 r., znak MZ-PLR-460-19426-4/KB/13.

Wraz z uzupełnieniami przekazano następujące dokumenty:

- Pismo zawierające szczegółowe odpowiedzi na stwierdzone w piśmie MZ-PLR-460-19426-3/KB/13 niezgodności;



2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowany produkt leczniczy Infanrix-IPV/Hib (szczerpionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typu b) jest pierwszy raz przedmiotem oceny Agencji [Źródło: www.aotm.gov.pl].

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas przedmiotem oceny Agencji nie była żadna technologia alternatywna, wskazana jako komparator dla ocenianego produktu leczniczego w przedmiotowej AWA, która byłaby stosowana do czynnego uodporniania dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae typ b*, jak również jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw *Haemophilus influenzae typ b* [Źródło: www.aotm.gov.pl].

2.3.1. Problem zdrowotny

Definicja immunoprofilaktyki

Populację docelową dla produktu leczniczego Infanrix-IPV/Hib stanowią wszystkie dzieci od 2 do 36 mies. życia, które mogą być poddane szczepieniom ochronnym w tym przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis oraz zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus influenzae*.

Immunoprofilaktykę chorób infekcyjnych można podzielić na:

- **czynną (szczepienia)** – polegającą na wprowadzeniu do organizmu odpowiedniego antygeny lub antygenów drobnoustroju w celu stymulacji swoistej odpowiedzi immunologicznej (humoralnej i komórkowej), która chroni przed zakażeniem lub zachorowaniem. Pełny cykl uodpornienia składa się z:
 - **szczepienia podstawowego** – w czasie którego w krótkim czasie podawana jest 1 lub więcej dawek, co ma na celu wywołanie swoistej odporności humoralnej i komórkowej oraz komórek pamięci immunologicznej;
 - **szczepienia przypominającego** – polega na podaniu kolejnej dawki szczepionki osobie, która otrzymała szczepienie podstawowe, w celu szybkiej mobilizacji komórek pamięci immunologicznej i zwiększenia poziomu ochrony (np. stężenia swoistych przeciwciał), gdy po szczepieniu podstawowym uległ on zmniejszeniu, zwiększając tym samym ryzyko zakażenia.
- **bierną** – polegającą na pozajelitowym podaniu gotowych przeciwciał o działaniu ochronnym;
- **czynno-bierną** – będącą kombinacją powyższych metod.

Ponadto stosuje się również podział immunoprofilaktyki ze względu na czas uodpornienia w stosunku do kontaktu z drobnoustrojem chorobotwórczym. Wyróżnia się tu immunoprofilaktykę przedeksponacyjną (wykonywaną przed kontaktem z drobnoustrojem) oraz poekspozycyjną

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b.

(realizowaną po kontakcie z drobnoustrojem, w przypadku osób nieuodpornionych). [Źródło: Szczeklik 2011]

Szczepionki są to preparaty biologiczne, mające na celu czynną immunoprofilaktykę zawierającą antygeny oraz substancje pomocnicze. [Źródło: Szczeklik 2011] Mogą one zawierać: żywe atenuowane szczepy drobnoustrojów o zachowanych cechach antygenowych, ale zmniejszonych lub pozbawionych właściwości patogennych; całe drobnoustroje, zabite przez działanie środków chemicznych lub czynników fizycznych (w tym ciepła, czy promieniowania), bądź ich fragmenty, które odpowiadają za uodpornienie osoby zaszczepionej, a pozbawione fragmentów powodujących niepożądane odczyny poszczepienne, bądź jedynie wybrane antygeny w wysokim stopniu odpowiedzialne za powstawanie odporności; produkty przemiany materii lub anatoksynę (określaną inaczej jako toksoid, będącą egzotoksyną, pozbawioną właściwości toksycznych, a posiadającą właściwości antygenowe). [Źródło: Mazurowska-Magdzik 2001]

Szczepionki mogą uodparniać na choroby wywołane przez bakterie, tj.: szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, *Haemophilus influenzae* typu b, jak również spowodowane przez wirusy, np.: poliomyelitis (doustna szczepionka OPV, jak również pozajelitowa szczepionka IPV), odra, świnka, czy różyczka. [Źródło: Szczeklik 2011]

Zdarzenia niepożądane potencjalnie związane z podaniem szczepionki to niepożądane odczyny poszczepienne (NOP). Są one definiowane jako każde zaburzenie stanu zdrowia w wyniku szczepienia, które pojawia się w ciągu 4 tyg. po podaniu szczepionki (bądź dłuższym w przypadku szczepionki na gruźlicę). Ich przyczyną może być wada produkcyjna preparatu lub błąd techniczny podczas szczepienia, bądź też indywidualna reakcja pacjenta na szczepionkę. Mogą mieć one charakter:

- **ciężki**: zgon, bądź zagrożenie życia, a także stan wymagający hospitalizacji lub ją przedłużający, jak również trwały uszczerbek na zdrowiu;
- **poważny**: odczyn o szczególnie dużym nasileniu, jednakże nie wymagający hospitalizacji i niezagrażający życiu (np.: obrzęk w miejscu wstrzyknięcia obejmujący najbliższy staw, gorączka > 39,5 st. C).

Wykazano, iż większość z nich nie jest bezpośrednio związana z podaniem szczepionki tylko wystąpiła zbieżność czasowa pomiędzy zaobserwowanym zdarzeniem niepożądanim a szczepieniem. [Źródło: Szczeklik 2011]

Epidemiologia

Zgodnie z danymi zawartymi w raportach Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego oraz Państwowego Zakładu Higieny w latach 2001-2012 na wymienione poniżej choroby zachorowało w Polsce odpowiednio:

- **błonica** (dyfteryt, ang. *diphtheria*) – ostatni przypadek błonicy zgłoszono w 2000 r., wówczas współczynnik zapadalności wynosił: 0,003/100 tys. osób;
- **krztusiec** (koklusz, ang. *pertussis*) – liczba przypadków zachorowań w 2011 r.: 1669, liczba przypadków zachorowań w 2012 r.: 4684, odpowiadające współczynniki zapadalności: 4,33/100 tys. przypadków; 12,16/100 tys. osób;
- **tężec** (ang. *tetanus*) – liczba przypadków zachorowań w 2011 r.: 14; liczba przypadków zachorowań w 2012 r.: 19; w okresie od 2001-2012 r. nie stwierdzono przypadków tężca noworodków, odpowiadające współczynniki zapadalności: 0,036/100 tys.; 0,049/100 tys. osób;
- **poliomyelitis** (nagminne porażenie dziecięce, wirusowe zapalenie rogów przednich rdzenia kręgowego, choroba Heinego-Medina) – w latach 2010-2012 nie stwierdzono zachorowań wywołanych wirusem dzikim, natomiast w 2010 r. zaobserwowano 1 przypadek choroby, wywołanej wirusem pochodzenia szczepionkowego; współczynnik zapadalności dla zachorowań, wywołanych wirusem pochodzenia szczepionkowego w 2010 r.: 0,003/100 tys. osób;
- **zakażenia *Haemophilus influenzae* typ b** (Hib, ang. *Haemophilus influenzae type b infections*) – liczba przypadków zachorowań na Hib inwazyjne w 2011 r.: 31; liczba przypadków zachorowań w 2012 r.: 33; odpowiadające współczynniki zapadalności: 0,08/100 tys., 0,09/100 tys. osób.

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b.

[Źródło: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, strona internetowa: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html]

Klasyfikacja szczepionek

W zależności od kryteriów podziału stosuje się kilka rodzajów klasyfikacji szczepionek. Wyróżnia się podział z uwzględnieniem:

- rodzaju antygeny:
 - **szczepionki żywe** – zawierające żywe, atenuowane, czyli pozbawione zjadliwości i osłabione drobnoustroje;
 - **nieżywe** – zawierające całe, zabite bądź inaktywowane drobnoustroje, albo ich oczyszczone fragmenty, tj.: wybrane antygeny (białka, wielocukry), czy toksoidy.
- liczba antygenów różnych drobnoustrojów w jednej szczepionce:
 - **skojarzone** – zawierające w jednej szczepionce antygeny co najmniej 2 różnych gatunków drobnoustrojów, np. dTap (szczepionka przeciwko: błonicy, tężcowi i krztuścowi), czy MMR (szczepionka przeciwko: odrze, śwince i różyczce). Do ich zalet można zaliczyć: redukcję liczby wkluć, koniecznych do uodpornienia przeciwko kilku chorobom oraz uproszczenie realizacji immunoprofilaktyki;
 - **monowalentne** (pojedyncze) – jedna szczepionka zawiera tylko jeden typ serologiczny antygenów jednego gatunku drobnoustroju, np. szczepionka monowalentna przeciwko meningokokom grupy C;
 - **poliwalentne** – zawierające antygeny więcej niż jednego typu serologicznego tego samego gatunku drobnoustroju, np. 23-walentna szczepionka przeciwko pneumokokom.
- regulacje prawne i status szczepienia w narodowym Programie Szczepień Ochronnych (PSO):
 - **obowiązkowe** – dla dzieci i młodzieży oraz osób szczególnie narażonych na zakażenie, obejmują one bezpłatne szczepienia w ramach PSO. Zgodnie z prawem, świadczeniodawca, posiadający kontrakt z NFZ jest ustawowo zobowiązany (pod rygorem sankcji) do przekazania każdemu pacjentowi spełniającemu kryteria kwalifikacji pełnej informacji o szczepieniu i bezpłatnego wykonania zabiegu;
 - **zalecane** – wymienione w PSO jako wskazane dla szczególnych grup pacjentów. Zgodnie z prawem, świadczeniodawca, posiadający kontrakt z NFZ jest ustawowo zobowiązany (pod rygorem sankcji) do przekazania każdemu pacjentowi spełniającemu kryteria kwalifikacji pełnej informacji o szczepieniu i bezpłatnego wykonania zabiegu, o ile pacjent sam zapłaci za szczepionkę. [Źródło: Szczekliki 2011]

Profilaktyka błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis i zakażeń wywoływanych przez Hib

Profilaktyka błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywoływanych przez Hib opiera się na stosowaniu szczepień ochronnych. W Polsce profilaktyka chorób zakaźnych w populacji docelowej (dzieci od 2-36 mies. życia) jest realizowana zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO). Został on dokładnie opisany w rozdziale 3.1.1. niniejszego raportu, omawiającym interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z PSO obowiązującym w 2013 r. cykl szczepień podstawowych i uzupełniających na powyższe choroby jest podawany w okresie pomiędzy 2 mies. a 36 mies. życia. Stosuje się w nim skojarzoną szczepionkę przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTPw) oraz monowalentne szczepionki przeciwko Hib i poliomyelitis. [Źródło: PSO 2013]

Należy zauważyć, iż Polska jest jedynym krajem Unii Europejskiej, w którym nadal stosuje się szczepionkę DTP, zawierającą całokomórkową komponentę krztuśca. W pozostałych krajach stosuje się bowiem szczepionkę DTaP, zawierającą bezkomórkową komponentę krztuśca. Ponadto z uwagi na uproszczenie profilaktyki oraz zmniejszenie kosztów podania szczepionek (kosztów wizyt lekarskich, przechowywania i ewentualnej utylizacji szczepionek) w innych krajach UE, jak również Norwegii i Szwajcarii wprowadzono do PSO szczepionki wieloskładnikowe, tj.: DTaP-IPV/Hib (PSO w:

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b.

Szwecji, Finlandii, Estonii, Litwy, na Węgrzech, Rumunii, Bułgarii, Słowenii, Francji, Danii, Holandii, Wielkiej Brytanii, Portugalii), czy sześcioskładnikowe DTaP-IPV-Hib-HBV (stosowane m.in. na/w: Łotwie, Czechach, Słowacji, Niemczech, Austrii, Luksemburgu, Belgii, czy Irlandii). Wprowadzenie szczepionek wysoce skojarzonych umożliwiło redukcję wstrzyknięć w czasie jednej wizyty, co jest zgodne z oczekiwaniami rodziców dzieci. Dodatkowo ograniczenie liczby ukłuć umożliwiło również rozpowszechnienie profilaktyki zakażeń pneumokokowych i meningokokowych w ramach PSO stosowanych w tych krajach. [Źródło: Czajka 2013]

Również wytyczne ACIP z 2011 roku rekomendują stosowanie szczepionek skojarzonych zamiast odpowiednich szczepionek pojedynczych, jeżeli tylko istnieje wskazanie do zastosowania co najmniej jednego jej składnika a brak jest przeciwwskazań dla pozostałych składników, oraz jeżeli dana szczepionka jest zarejestrowana do stosowania w tym schemacie.

W wytycznych tych podkreślono zalety szczepionek skojarzonych, które to:

- umożliwiają redukcję liczby ukłuć;
- upraszczają realizację PSO (zmniejszając ryzyko opuszczenia jednego ze szczepień, co poprawia wyszczepialność);
- umożliwiają w odpowiednim czasie zaszczepienie dzieci, u których realizacja PSO jest opóźniona;
- zmniejszają koszty związane z zaopatrzeniem punktów szczepień w szczepionki;
- upraszczają wprowadzenie nowych szczepionek do PSO.

Natomiast jako potencjalne wady tych szczepionek wytyczne te wymieniają:

- większą częstość niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP), stwierdzoną po niektórych szczepionkach skojarzonych (np. MMRV);
- zmniejszenie immunogenności niektórych antygenów wchodzących w skład szczepionki;
- wątpliwości odnośnie wyboru konkretnych preparatów i schematów szczepień dla kolejnych dawek;
- podawanie dodatkowej dawki niektórych antygenów;
- krótszy okres ważności w porównaniu ze szczepionkami jednoskładnikowymi, bądź mniej skojarzonymi [Źródło: ACIP 2011].

Jednakże wytyczne te zalecają również unikanie podawania dodatkowych (nie uwzględnionych w PSO) dawek antygeny w schematach realizowanych z użyciem szczepionek wysoce skojarzonych. Ich podanie jest dozwolone, gdy: nie stwierdzono przeciwwskazań do zastosowania tego antygeny, preparat bez dodatkowego antygeny nie jest dostępny lub nie można go zastosować, korzyści dla pacjenta (wynikającej z redukcją liczby ukłuć i wizyt koniecznych do realizacji PSO) przeważają nad potencjalnym ryzykiem zdarzeń niepożądanych wynikającym z podania dodatkowej dawki antygeny [Źródło: Rywczak 2012].

2.4. Wnioskowana technologia medyczna

2.4.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 1. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	INFANRIX-IPV/H b, proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 ampułkostrzykawka bez igły z zawiesiną po 0,5 ml (DTPa-IPV) + 1 fiołka z proszkiem (Hib) + 2 igły dołączone do opakowania, kod EAN: 5909990891672
Substancja czynna	<i>Vaccinum diphtheriae, tetani, pertussis sine cellulis ex elementis praeparatum poliomyelitidis inactivatum et haemophili stirpe b coniugatum adsorbatum</i> 1 dawka szczepionki (0,5 ml) po rekonstrukcji zawiera: • Toksoid błonicy ¹ - nie mniej niż 30 j.m.; • Toksoid tężcowy ¹ - nie mniej niż 40 j.m.;

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b.

	<ul style="list-style-type: none"> •Antygeny <i>Bordetella pertussis</i>: <ul style="list-style-type: none"> ○Toksoid krztuścowy¹ - 25 m kilogramów, ○Hemaglutynina włóknikowa¹ - 25 mikrogramów, ○Pertaktyna¹ - 8 mikrogramów; •Poliowirus (inaktywowany): <ul style="list-style-type: none"> ○typ 1 (szczep Mahoney)² - 40 jednostek antygeny D, ○typ 2 (szczep MEF-1)² - 8 jednostek antygeny D, ○typ 3 (szczep Saukett)² - 32 jednostki antygeny D; •Polisacharyd <i>Haemophilus</i> typ b - 10 mikrogramów •(fosforan polirybozorybitolu) związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym - 20-40 mikrogramów.
Droga podania	domięśniowo
Grupa farmakoterapeutyczna	skojarzona szczepionka bakteryjno-wirusowa; błonica- <i>Haemophilus influenzae</i> B-krztusiec-poliomyelitis-tężec, kod ATC J07CA06.

¹ adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym - 0,5 miligrama Al³⁺; ² namnażany w hodowli komórkowej VERO

Źródło: ChPL INFANRIX-IPV/Hib

2.4.2. Status rejestracyjny

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Narodowa
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	21.08.2001 r.
Wnioskowane wskazanie	Szczepionka INFANRIX-IPV/Hib jest wskazana do czynnego uodporniania dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b. Szczepionka Infanrix jest również zalecana jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw <i>Haemophilus influenzae</i> typ b. Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<p><u>Szczepienie podstawowe:</u></p> <p>Na cykl szczepienia pierwotnego składają się 3 dawki podane w ciągu pierwszych 6 mies. życia (może on być rozpoczęty przed 2 mies. życia). Należy przestrzegać odstępów co najmniej 1 mies. pomiędzy poszczególnymi dawkami. W drugim roku życia zaleca się podanie dawki uzupełniającej.</p> <p><u>Sposób podania:</u></p> <p>Zalecane jest głębokie podanie domięśniowe, w przednio-boczną część uda, a każda kolejna dawka powinna być podawana w inne miejsca.</p> <p>W przypadku pacjentów z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia ze względu na ryzyko krwawienia po podaniu domięśniowym szczepionka INFANRIX-IPV/Hib powinna być podawana ostrożnie. Zaleca się u nich zastosowanie ucisku w miejscu wstrzyknięcia (bez rozmasowania) przez co najmniej 2 min.</p>
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą raz neomycynę, polimiksynę i polisorbate 80 (substancje występujące w szczepionce w ilościach śladowych); • reakcje nadwrażliwości po wcześniejszym podaniu szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio (inaktywowanej) lub H b; • dzieci ze stwierdzoną encefalopatią o nieznannej etiologii, która wystąpiła w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki zawierającej antygeny krztuśca; <p>Ponadto podanie szczepionki powinno być odroczone u dzieci znajdujących się w okresie ostrych i ciężkich chorób gorączkowych. Łagodna infekcja nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki.</p>
Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie

Źródło: ChPL INFANRIX-IPV/Hib

Podmiotem odpowiedzialnym posiadającym pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest firma GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych praktyki klinicznej (zarówno zagranicznych jak i polskich) odnoszących się do programów immunizacji stosowanych u dzieci. Część z odnalezionych wytycznych obejmowało dokładny opis wszystkich aspektów wiążących się z przyjętym programem szczepień ochronnych (m.in. sposobu podania, przechowywania, szczepień w szczególnych populacjach, przedstawienia schematu szczepień ochronnych), dlatego też w poniższej tabeli przedstawiono jedynie wytyczne i rekomendacje mieszczące się w zakresie analizowanego wskazania (profilaktyki błonicy, tężca, krztuśca, zakażeń *Haemophilus Influenzae* typ B oraz Poliomyelitis). Ponadto należy zauważyć, iż wytyczne, pochodzące z USA zostały opracowane we współpracy trzech organizacji (AAFP, AAP, ACIP), przy czym każda z nich wydała oddzielny dokument, przedstawiający przyjęte wytyczne, w związku z czym w poniższej tabeli zostały one opisane łącznie.

We wszystkich odnalezionych wytycznych zalecane jest stosowanie szczepionek skojarzonych przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi, przy czym większość z odnalezionych rekomendacji klinicznych rekomenduje stosowanie szczepionek z bezkomórkową komponentą krztuśca. Jedynie zgodnie z Polskim Programem Szczepień Ochronnych nadal zalecane jest stosowanie szczepionki całokomórkowej (DTPw), a szczepionka DTaP z bezkomórkowym komponentem krztuścowym jest finansowana tylko w przypadku: przeciwwskazań do szczepienia szczepionką całokomórkową (DTPw), dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tyg. ciąży, jak również urodzonych z masą urodzeniową <2500 g.

Ponadto większość z odnalezionych wytycznych w odniesieniu do analizowanego wskazania zaleca stosowanie szczepionek skojarzonych pięcio- (DTaP-IPV/Hib) oraz sześciowalentnych (DTaP-IPV-HepB/Hib – uodporniających dodatkowo przeciwko WZW typu B). Jedynie wytyczne ACIP z 2013 r. odnoszą się szczegółowo do korzyści oraz negatywnych stron podawania szczepionek skojarzonych. Jako ich zalety wymieniają one m.in.: zmniejszenie liczby wstrzyknień oraz związaną z tym redukcję stresu, jak również poprawę wskaźników wyszczepiania oraz ogólną redukcję całkowitych kosztów, związanych ze szczepieniami. Jednocześnie wymieniają także potencjalne wady podawania szczepionek skojarzonych tj.: zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, czy też niezalecanego podawania dodatkowych dawek jednego z antygenów w porównaniu do schematu szczepień z zastosowaniem szczepionek monowalentnych. Jednakże zgodnie z omawianymi wytycznymi podawanie dodatkowej dawki antygeny jest uzasadnione, gdy: antygen, którego dodatkowa dawka ma być podana, nie jest przeciwwskazany; produkty niezawierające tego antygeny nie są dostępne oraz gdy potencjalne korzyści, wynikające z podania szczepionki skojarzonej przewyższają potencjalne ryzyko zdarzeń niepożądanych (np. w przypadku redukcji liczby wkłuć).

W wytycznych, w których wymieniane są nazwy handlowe szczepionek stosowanych w ramach programów immunizacji dzieci, jako szczepionka skojarzona pięciowalentna DTaP-IPV/Hib wymieniana jest szczepionka Pediacel (programy immunizacji z 2013 r. z: USA, Wielkiej Brytanii, Kanady, Australii), a jako szczepionka sześciowalentna DTaP-IPV-HepB/Hib – szczepionka Infanrix hexa (programy immunizacji z 2013 r. z: Kanady, Nowej Zelandii, Australii).

Przyjęte schematy szczepień ochronnych oraz wiek podania dawek przypominających są zbliżone we wszystkich odnalezionych wytycznych. Jedną z głównych różnic jest moment przyjęcia pierwszej dawki szczepionek uodporniających przeciwko: błonicy, tężec, krztusiec, Polio oraz Hib. Podaje się ją bowiem w wieku minimum 6 tyg. (programy immunizacji z 2013 r. z: USA, Nowej Zelandii oraz Australii, jak również treść wytycznych WHO z 2013 r.), bądź w wieku 2 mies. (zgodnie z programem szczepień ochronnych z: Wielkiej Brytanii, Kanady, jak również Polski).

Szczegółowe zalecenia dotyczące programu immunizacji dzieci przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej dotyczących immunizacji dzieci i dorosłych ze szczególnym uwzględnieniem analizowanego wskazania: uodparnianie dzieci od 2 mies. życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	AAFP 2013 oraz AAP 2013 oraz ACIP 2013 oraz ICSI 2012	<p>Zaleca się generalnie podawanie szczerpionek skojarzonych zamiast szczerpionek jednoskładnikowych odpowiadających częściom składowym szczerpionki skojarzonej. Zgodnie z raportem ICSI z 2012 roku w USA zwyczajowo stosowanymi szczerpionkami na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • błonica, tężec i krztusiec (DTaP) jest Daptacel, Infanrix; • DTaP-IPV/Hib jest Pentacel; • Hib jest: ActHIB, Hiberix, PedvaxHIB. <p>BŁONICA, TĘŻEC, KRZTUŚCIEC (DTaP, zawierająca bezkomórkową komponentę krztuśca)</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalny wiek podania: 6 tyg.; • szczerpionka podawana jest w 5 dawkach, w wieku: 2, 4, 6 oraz 15-18 miesięcy, 4-6 lat. 4 dawka może być podana już w wieku 12 mies., pod warunkiem upłynięcia co najmniej 6 miesięcznego okresu od chwili podanie 3 dawki. Podanie 5 dawki nie jest konieczne, jeżeli 4 dawkę podano w wieku co najmniej 4 lat. <p>POLIOMYELITIS (szczerpionka inaktywowana)</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalny wiek podania: 6 tyg.; • podstawowa seria 3 szczerpionek podawana w wieku: 2, 4, 6-18 mies., oraz dawki przypominającej w wieku 4-6 lat. Przy czym ostatnia dawka powinna być podana co najmniej w dniu 4 urodzin lub później, przy założeniu, że od poprzedniej dawki upłynęło co najmniej 6 mies. <p>ZAKAŻENIA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B (szczerpionka skoniungowana)</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalny wiek podania: 6 tyg.; • podstawowa seria szczerpień i dawka przypominająca powinny być stosowane u wszystkich niemowląt. Podstawowa seria szczerpionki składa się z 3 dawek, podawanych w wieku: 2, 4, 6 mies. Natomiast jedna dawka przypominająca powinna być podawana w wieku 12-15 mies. • W przypadku szczerpionki PRP-OMP (PedvaxH b, Comvax) jeżeli 2 pierwsze dawki były podane w 2 i 4 mies. życia, podawanie dawki 6 mies. nie jest konieczne. • Szczerpionka Hiberix (PRP-T) powinna być podawana jedynie jako dawka przypominająca, u dzieci w wieku od 1-4 lat, które otrzymały co najmniej 1 dawkę Hib. • u dzieci w wieku 15 mies. lub starszych, nieszczerpionych wcześniej przeciwko zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, szczerpionka ta powinna być podawana tylko raz.
Wielka Brytania	Green book 2013	<p>Zgodnie z obecnie obowiązującym w Wielkiej Brytanii programem szczerpień ochronnych zalecane jest stosowanie następujących szczerpionek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DTaP/IPV/Hib – w postaci szczerpionki skojarzonej w 2, 3, 4 mies. życia (3 dawki szczerpionki podstawowego); • kolejną dawkę szczerpionki przeciwko H b podaje się pomiędzy 12-13 mies. życia, w postaci szczerpionki skojarzonej H b/MenC (meningokoki). • dawkę przypominającą szczerpionki DTaP/IPV lub dTaP/IPV podaje się w wieku 3 lat i 4 mies. do 5 lat, zaś drugą dawkę przypominającą podaje się w wieku 13-18 lat w postaci szczerpionki przeciwko tężcowi, błonicy i Polio – Td/IPV. <p>BŁONICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczerpionki przeciwko błonicy są dostępne jedynie w postaci szczerpionek skojarzonych, tj.: szczerpionek DTaP/IPV/Hib, dTaP/IPV lub DTaP/IPV, Td/IPV; • szczerpionki te podawane są zwykle i.m. • mogą być podawane w tym samym czasie co szczerpionki MMR, MenC i przeciwko WZW typu B (poszczególne szczerpionki powinny być podawane w różne części ciała, a jeżeli nie jest to możliwe, to odległość pomiędzy wstrzyknięciami powinna wynosić 2,5 cm). • szczerpionka podstawowa składa się z 3 dawek szczerpionki skojarzonej zawierającej toksoid błonicy. Szczerpionka DTaP/IPV/Hib jest rekomendowana do

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>podawania w 2, 3 i 4 mies. życia (może być także podawana pomiędzy 2 mies. życia, a 10 r.ż.);</p> <ul style="list-style-type: none"> • w ramach narodowego programu immunizacji dzieci stosowane są następujące szczepionki: <ul style="list-style-type: none"> ○Pediaceł (DTaP/IPV/Hib); ○Repevax (dTaP/IPV); ○Infanrix IPV (DTaP/IPV); ○Revaxis (Td/IPV). <p>KRZTUSIEC</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionki przeciwko krztuścowi są dostępne jedynie w postaci szczepionek skojarzonych, tj.: szczepionek DTaP/IPV/H b, dTaP/IPV lub DTaP/IPV, Td/IPV; • szczepienie podstawowe składa się 3 dawek szczepionki skojarzonej zawierającej antygeny pałeczki krztuśca, z miesięczną przerwą pomiędzy poszczególnymi dawkami.; • szczepionka DTaP/IPV/Hib jest zalecana dla wszystkich dzieci od 2 mies. życia do 10 r.ż., ponadto stosuje się ją również w celu dokończenia cyklu szczepień ochronnych rozpoczętych innymi szczepionkami; • w ramach narodowego programu immunizacji dzieci stosowane są następujące szczepionki: <ul style="list-style-type: none"> ○Pediaceł (DTaP/IPV/Hib); ○Repevax (dTaP/IPV); ○Infanrix IPV (DTaP/IPV). <p>TEŻEC</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionki przeciwko krztuścowi są dostępne jedynie w postaci szczepionek skojarzonych, tj.: szczepionek DTaP/IPV/Hib, dTaP/IPV lub DTaP/IPV, Td/IPV; • szczepienie podstawowe składa się 3 dawek szczepionki skojarzonej zawierającej toksoid tężcowy, z miesięczną przerwą pomiędzy poszczególnymi dawkami; • szczepionka DTaP/IPV/H b jest rekomendowana do podawania w 2, 3 i 4 mies. życia (może być także podawana pomiędzy 2 mies. życia, a 10 r.ż.); • w ramach narodowego programu immunizacji dzieci stosowane są następujące szczepionki: <ul style="list-style-type: none"> ○Pediaceł (DTaP/IPV/Hib); ○Repevax (dTaP/IPV); ○Infanrix IPV (DTaP/IPV); ○Revaxis (Td/IPV). <p>POLIOMYELITIS (szczepionka inaktywowana)</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionki przeciwko <i>Polio</i> są dostępne w postaci szczepionek skojarzonych, tj.: szczepionek DTaP/IPV/Hib, dTaP/IPV lub DTaP/IPV, Td/IPV; • szczepienie podstawowe składa się z 3 dawek szczepionek z miesięczną przerwą pomiędzy nimi; • szczepionka DTaP/IPV/H b jest rekomendowana do podawania w 2, 3 i 4 mies. życia (może być także podawana pomiędzy 2 mies. życia, a 10 r.ż.); • w ramach narodowego programu immunizacji dzieci stosowane są następujące szczepionki: <ul style="list-style-type: none"> ○Pediaceł (DTaP/IPV/Hib); ○Repevax (dTaP/IPV); ○Infanrix IPV (DTaP/IPV); ○Revaxis (Td/IPV). <p>ZAKAŻENIA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B</p>

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • szczepionki przeciwko zakażeniu Hib są dostępne w Wielkiej Brytanii w postaci szczepionek skojarzonych tj.: DTaP/IPV/Hib, H b/MenC; • szczepienie podstawowe składa się z 3 dawek szczepień zawierających Hib, z zastosowaniem miesięcznych przerw pomiędzy kolejnymi dawkami; • szczepionka DTaP/IPV/H b jest zalecana dla wszystkich dzieci od 2 mies. życia do 10 r.ż. • pomimo uzyskania odporności od 1 r.ż. po jednej dawce szczepionki przeciwko Hib, zaleca się podanie 3 dawek szczepionki DTaP/IPV/Hib wszystkim dzieci, które nie były szczepione lub nie zakończyły podstawowego kursu szczepień, aby były w pełni chronione przed błonicy, tężcowi, krztuścowi i polio. • w ramach narodowego programu immunizacji dzieci stosowane są następujące szczepionki: <ul style="list-style-type: none"> ○Pediaceł (DTaP/IPV/Hib); ○Menitorix (Hib/MenC).
Kanada	PHAC 2013, oraz AHW: AIS (2007-2017), Government of Saskatchewan 2013	<p>BŁONICA, TĘŻEC, KRZTUŚCIEC</p> <ul style="list-style-type: none"> • rekomenduje się rozpoczęcie podawania szczepionki zawierającej toksoid błonicy przed rozpoczęciem 2 mies., życia, natomiast w przypadku szczepionki zawierającej toksoid tężcowy oraz szczepionki zawierające antygeny pałeczki krztuśca w 2 mies. życia. Na terenie Kanady szczepionki skojarzone DTaP-IPV (z/bez Hib) są zarejestrowane do stosowania u dzieci poniżej 7 roku życia, zaś DTaP-HB-IPV-Hib jest zarejestrowana dla populacji dzieci w wieku pomiędzy 6 tyg., a 23 mies. życia, oraz może być ponadto stosowana u dzieci od 24 mies. do 7 r.ż. jako dawkę przypominającą stosuje się szczepionkę DTaP-IPV lub Tdap-IPV, podawaną dzieciom od 4-6 r.ż. Dzieci od 7 r.ż. powinny otrzymywać szczepionkę Tdap lub Tdap-IPV, z mniejszą zawartością toksoidu błoniczego. • dopuszczonymi do obrotu na terenie Kanady szczepionkami zawierającymi toksoid błonicy, tężcowy są m.in.: ADACEL (Tdap), ADACEL-POLIO (Tdap-IPV), BOOSTRIX (Tdap), BOOSTRIX-POLIO (Tdap-IPV), INFANRIX hexa (DTaP-HB-IPV-Hib), PEDIACEŁ (DTaP-IPV-Hib), QUADRACEL (DTaP-IPV). <p>POLIOMYELITIS</p> <ul style="list-style-type: none"> • rekomenduje się rozpoczęcie podawania szczepionki zawierającej IPV w 2 mies. życia. Na terenie Kanady szczepionki skojarzone DTaP-IPV (z/bez Hib) są zarejestrowane do stosowania u dzieci poniżej 7 roku życia, zaś DTaP-HB-IPV-Hib jest zarejestrowana dla populacji dzieci w wieku pomiędzy 6 tyg., a 23 mies. życia, oraz może być ponadto stosowana u dzieci od 24 mies. do 7 r.ż. (jeżeli potrzeba). • dopuszczonymi do obrotu na terenie Kanady szczepionkami zawierającymi IPV są: ADACEL-POLIO (Tdap-IPV), BOOSTRIX-POLIO (Tdap-IPV), IMOVAX® Polio (IPV), INFANRIX hexa (DTaP-HB-IPV-H b), PEDIACEŁ (DTaP-IPV-Hib), QUADRACEL (DTaP-IPV), Td POLIO ADSORBED (Td-IPV). <p>ZAKAŻENIA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B</p> <ul style="list-style-type: none"> • rekomenduje się rozpoczęcie podawania szczepionki zawierającej H b w 2 mies. życia. Na terenie Kanady szczepionka skojarzona DTaP-IPV-H b jest zarejestrowana do stosowania u dzieci poniżej 7 roku życia, zaś DTaP-HB-IPV-Hib jest zarejestrowana dla populacji dzieci w wieku pomiędzy 6 tyg., a 23 mies. życia, oraz może być ponadto stosowana u dzieci od 24 mies. do 7 r.ż. (jeżeli potrzeba). • opuszczonymi do obrotu na terenie Kanady szczepionkami zawierającymi H b są: Act-HIB (Hib), INFANRIX hexa (DTaP-HB-IPV-H b), PEDIACEŁ (DTaP-IPV-Hib). <p>Zgodnie ze schematem immunizacji przyjętym w poszczególnych regionach Kanady, finansowane jest podawanie szczepionki skojarzonej (DTaP-IPV-Hib) w wieku: 2, 4, 6 mies. oraz w wieku 18 mies. Natomiast dawka przypominająca dla DTaP-IPV-Hib jest podawana dzieciom w wieku 18 mies.</p>
Nowa Zelandia	National Immunisation Schedule 2013, oraz Immunisation Handbook 2011 (Ministry of Health)	<p>Na terenie Nowej Zelandii zalecane jest podawanie szczepionki skojarzonej sześciowalentną (INFANRIX-hexa: DTaP-hepB-IPV-Hib) w wieku: 6 tyg., 3 mies., 5 mies. Natomiast dawki przypominające są podawane w przypadku Hib w wieku 15 mies. (Act-HIB), a DTaP-IPV w wieku 4 lat (INFANRIX-IPV).</p> <p>BŁONICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodnie z Immunisation Handbook z 2011 roku szczepionkami finansowanymi jako część schematu szczepień w Nowej Zelandii zawierającymi toksoid błonicy są: <ul style="list-style-type: none"> ○Infanrix-hexa (DTaP-IPV-HepB/Hib); ○Infanrix-IPV (DTaP-IPV);

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> ○Boostrix (Tdap); ○ADT Booster (Td). • pierwsza dawka DTaP-IPV-HepB/H b jest podawana w wieku 6 tyg., a kolejne: 3 i 5 mies. Następnie zwyczajowo podaje się dawkę DTaP-IPV w wieku 4 lat. Dawka przypominającą podaje się natomiast w wieku 11 lat (szczepionka Boostrix). <p>TEŻEC</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodnie z Immunisation Handbook z 2011 roku szczepionkami finansowanymi jako część schematu szczepień w Nowej Zelandii zawierającymi toksoid tężcowy są: <ul style="list-style-type: none"> ○Infanrix-hexa (DTaP-IPV-HepB/Hib); ○Infanrix-IPV (DTaP-IPV); ○Boostrix (Tdap); ○ADT Booster (Td). • schemat podawania jak w przypadku szczepionki na błonicy <p>KRZTUSIEC</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodnie z Immunisation Handbook z 2011 roku szczepionkami finansowanymi jako część schematu szczepień w Nowej Zelandii zawierającymi antygeny pałeczki krztuśca są: <ul style="list-style-type: none"> ○Infanrix-hexa (DTaP-IPV-HepB/Hib); ○Infanrix-IPV (DTaP-IPV); ○Boostrix (Tdap); • schemat podawania jak w przypadku szczepionki na błonicy <p>POLIOMYELITIS</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodnie z Immunisation Handbook z 2011 roku szczepionkami finansowanymi jako część schematu szczepień w Nowej Zelandii zawierającymi inaktywowane wirusy IPV są: <ul style="list-style-type: none"> ○Infanrix-hexa (DTaP-IPV-HepB/Hib); ○Infanrix-IPV (DTaP-IPV); ○IPOL (inaktywowany wirus <i>Polio</i>). • pierwsza dawkę DTaP-IPV-HepB/Hib (Infanrix-hexa) podaje się w wieku 6 tyg., a następne w 3 i 5 mies. życia, zaś dawkę przypominającą w wieku 4 lat (w postaci szczepionki DTaP-IPV (Infanrix-IPV)). • doustna szczepionka przeciwko <i>Polio</i> (OPV, ang. <i>oral poliomyelitis vaccine</i>), nie jest już stosowana w Nowej Zelandii <p>ZAKAŻENIA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B</p> <ul style="list-style-type: none"> • zgodnie z Immunisation Handbook z 2011 roku szczepionkami finansowanymi jako część schematu szczepień w Nowej Zelandii zawierającymi Hib są: <ul style="list-style-type: none"> ○Infanrix-hexa (DTaP-IPV-HepB/Hib, podawany w postaci PRP-T); ○Act-HIB (Hib, w postaci PRP-T); • Szczepienie przeciwko H b są refundowane dla wszystkich dzieci poniżej 5 r.ż.; • pierwsza dawkę Hib-PRP-T, podawaną w postaci DTaP-IPV-HepB/H b (Infanrix-hexa) podaje się w wieku 6 tyg., 3 i 5 mies. zaś dawkę przypominającą Hib w wieku 15 mies. (w postaci PRP-T, w szczepionce Act-HIB).
Świat	WHO 2013	<p>Zgodnie z rekomendowanym przez WHO schematem immunizacji dzieci, szczepionki uodparniające przeciwko chorobom, obejmowanym przez analizowane wskazanie, powinny by podawane:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DTP – minimalny wiek podania to 6 tyg., a szczepienie podstawowe obejmuje 3 dawki – przerwa pomiędzy poszczególnymi dawkami powinna wynosić min

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>4 tyg., natomiast dawka przypominająca powinna być podawana w wieku: 1-6 lat</p> <ul style="list-style-type: none"> • POLIOMYELITIS – w postaci inaktywowanego wirusa <i>Polio</i> (IPV) minimalny wiek do podania to 8 tyg., a szczepienie podstawowe składa się z 3 dawek – przerwa pomiędzy poszczególnymi dawkami powinna wynosić 4-8tyg. • Hib – minimalny wiek podania to 6 tyg. razem z 1 dawką DTP, a maksymalny 24 mies., szczepienie podstawowe składa się z 3 dawek – przerwa pomiędzy poszczególnymi dawkami powinna wynosić min 4 tyg. (podawany razem kolejnymi dawkami DTP)
Australia	The Australian Immunisation Handbook, edycja X 2013 (NHMRC), oraz Program Szczepień Ochronnych, na dzień 1 lipca 2013r.	<p>BŁONICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionka przeciwko błonicy jest dostępna w Australii ty ko w postaci szczepionek skojarzonych (m.in. z antygenem tężcowym); • w Australii zarejestrowane są następującej szczepionki poliwalentne zawierające toksoid błonicy (dla dzieci < 10 r.ż.): <ul style="list-style-type: none"> ○Infanrix hexa (DTaP-hepB-IPV-Hib); ○Infanrix IPV (DTaP-IPV); ○Pediaceł (DTaP-IPV-Hib); ○Quadracel (DTaP-IPV); ○Tripacel (DTaP). • szczepionka Pediaceł jest wskazana do stosowania u niemowląt od 6 tyg. życia i może być również stosowana u dzieci w wieku od 15-20 mies., które były już wcześniej szczepione przeciwko DTaP-IPV-Hib, natomiast zgodnie z rekomendacją ATAGI może być ona stosowana także w celu powrotu do pierwotnego schematu szczepień, w przypadku dzieci, które nie otrzymały wcześniejszych szczepień zgodnie z przyjętym programem oraz jako dawka przypominająca u dzieci < 10r .ż. • u noworodków i dzieci < 10 r.ż. toksoid błonicy jest podawany w połączenie z toksoidem tężcowym oraz bezkomórkowym komponentem krztuśca jako szczepionka DTaP. • rekomendowany schemat podawania: 3 pierwsze dawki w wieku odpowiednio: 2 (najwcześniej w 6 tyg. życia), 4, 6 mies., natomiast dawkę przypominającą podaje się w wieku 4 lat (możliwe wcześniejsze podanie w wieku 3,5 lat) w postaci szczepionki skojarzonej DTaP-IPV (choć dozwolone jest tu stosowanie dowolnego produktu zawierającego komponenty DTaP). <p>TĘŻEC</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionka zawierająca toksoid tężcowy jest dostępna w Australii tylko w postaci szczepionek skojarzonych (m.in. z antygenem błonicy); • w Australii zarejestrowane są następującej szczepionki poliwalentne zawierające toksoid błonicy (dla dzieci < 10 r.ż.): <ul style="list-style-type: none"> ○Infanrix hexa (DTaP-hepB-IPV-Hib); ○Infanrix IPV (DTaP-IPV); ○Pediaceł (DTaP-IPV-Hib); ○Quadracel (DTaP-IPV); ○Tripacel (DTaP). • toksoid tężcowy jest podawany w szczepionce skojarzone, zawierającej również toksoid błonicy oraz bezkomórkową komponentę krztuśca; • podawania jest ona w 3 dawkach w szczepieniu podstawowym (w wieku: 2, 4, 6 mies.), przy czym minimalny wiek podania pierwszej dawki to 6 tyg., natomiast dawka przypominająca powinna być podana w 4 r.ż. (dozwolone jest również podanie w wieku 3,5 lat). <p>KRZTUSIEC (DTaP, zawierająca bezkomórkową komponentę krztuśca)</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionka przeciwko krztuścowi jest dostępna w Australii tylko w postaci szczepionek skojarzonych (z antygenem tężcowym oraz błonicy); • szczepionki z bezkomórkową komponentą krztuśca są stosowane w Australii od 1999 r.; • w Australii zarejestrowane są następującej szczepionki poliwalentne zawierające bezkomórkowy komponent krztuśca (dla dzieci < 10 r.ż.): <ul style="list-style-type: none"> ○Infanrix hexa (DTaP-hepB-IPV-Hib);

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> ○Infanrix IPV (DTaP-IPV); ○Pediaceł (DTaP-IPV-Hib); ○Quadraceł (DTaP-IPV); ○Tripaceł (DTaP). <ul style="list-style-type: none"> • szczepionki zawierające antygeny pałeczki krztuśca powinny być podawane w 3 dawkach początkowych, w wieku: 2, 4 i 6 mies. (zalecany minimalny wiek pierwszego podania szczepionki to 6 tyg.), natomiast dawka przypominająca powinna być podana w wieku 4 lat (dozwolone jest podanie w wieku 3,5 lat). <p>POLIOMYELITIS (szczepionka inaktywowana)</p> <ul style="list-style-type: none"> • w Australii zarejestrowane są następujące szczepionki zawierające inaktywowane wirusy IPV (dla dzieci < 10 r.ż.): <ul style="list-style-type: none"> ○monowalentne: IPOL (IPV; inactivated poliovirus); ○skojarzone: Infanrix hexa (DTaP-hepB-IPV-H b), Infanrix IPV (DTaP-IPV), Pediaceł (DTaP-IPV-Hib), Quadraceł (DTaP-IPV); • szczepionki te powinny być podawane w obrębie szczepienia podstawowego w wieku: 2, 4, 6 mies. (pierwsza dawka powinna być podana w 6 tyg. życia), natomiast dawka przypominająca powinna być podana w wieku 4 lat (dozwolone jest podanie w wieku 3,5 lat). • dawka podtrzymująca nie jest potrzebna jeżeli trzecia dawka z szczepienia podstawowego była podana po 4 r.ż. <p>ZAKAŻENIA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B (szczepionka skoniungowana)</p> <ul style="list-style-type: none"> • w Australii są zarejestrowane następujące szczepionki zawierające polisacharyd otoczkowy w formie fosforanu polirybozylorybitolu (PRP) <i>Haemophilus influenzae</i> typu b (Hib) kowalencyjnie sprzężony z nośnikiem białkowym (dla dzieci < 10 r.ż.): <ul style="list-style-type: none"> ○monowalentne: Act-HIB (PRP-T, PRP sprzężony z toksyną tężcową), Hiberix (PRP-T), Liquid PedvaxHIB (PRP-OMP, PRP związany kowalencyjnie z kompleksem białkowym błony komórkowej (OMPC) <i>Neisseria meningitidis</i>); ○skojarzone: Infanrix hexa (DTaP-hepB-IPV-H b); Menitorix (Hib-MenCCV), Pediaceł (DTaP-IPV-H b). • szczepionki zawierające Hib są zalecane dla wszystkich niemowląt od 2 miesiąca życia; • szczepionki zawierające PRP-T, muszą być podawane w 3 dawkach początkowych (w wieku: 2, 4 i 6 mies.), oraz dawce przypominającej w wieku 12 mies. • szczepionki zawierające OMPC wymagają podania jedynie w 2 dawkach początkowych (w wieku: 2 i 4 mies.) oraz dawki przypominającej w wieku 12 mies. • minimalny wiek podania pierwszej dawki szczepionki przeciw H b: 6 tyg. Wówczas kolejne dawki powinny być podane w 4 i 6 mies. życia. • jako dawka przypominająca może być podana szczepionka pojedyncza jak również skojarzona (Hib-MenCCV). <p>SCHEMAR SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH</p> <p>Zgodnie z przyjętym w Australii PSO, w 2, 4 i 6 mies. życia podawana jest szczepionka sześciowalentna (hepB-DTaP-Hib-IPV), zaś dawka przypominająca jest podawana w wieku 12 lat (szczepionka Hib-MenC), zaś dla błonicy, tężca, krztuśca i Poliomyelitis (DTaP-IPV) w wieku 4 lat.</p>

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje																																																																																																																																																										
Polska	PSO 2013, PSO 2014	Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na rok 2013 oraz jego projektem na rok 2014, do szczepień obowiązkowych, finansowanych przez Ministerstwo Zdrowia, zalicza się szczepienia obowiązkowe u dzieci młodzieży wg wieku (szczegóły tabela poniżej). W ramach tego programu finansowane są głównie szczepionki pojedyncze, jedynymi szczepionkami skojarzonymi jest szczepionka DTP oraz żywa szczepionka skojarzona przeciw odrze, śwince i różyczce.																																																																																																																																																										
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>wiek [rok życia]</th> <th>gruźlica</th> <th>WZW typu B*</th> <th>błonica</th> <th>tężec</th> <th>krztusiec</th> <th>Hib**</th> <th>Poliomyelitis***</th> <th>odra</th> <th>świnka</th> <th>różyczka</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>1 doba życia</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2 mies. życia</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3-4 mies. życia</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5-6 mies. życia</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>7 mies.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>13-14 mies. życia</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>16-18 mies. życia</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>6</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>10</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>14</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>19</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	wiek [rok życia]	gruźlica	WZW typu B*	błonica	tężec	krztusiec	Hib**	Poliomyelitis***	odra	świnka	różyczka	1											1 doba życia											2 mies. życia											3-4 mies. życia											5-6 mies. życia											7 mies.											2											13-14 mies. życia											16-18 mies. życia											6											10											14											19										
		wiek [rok życia]	gruźlica	WZW typu B*	błonica	tężec	krztusiec	Hib**	Poliomyelitis***	odra	świnka	różyczka																																																																																																																																																
		1																																																																																																																																																										
		1 doba życia																																																																																																																																																										
		2 mies. życia																																																																																																																																																										
		3-4 mies. życia																																																																																																																																																										
		5-6 mies. życia																																																																																																																																																										
		7 mies.																																																																																																																																																										
		2																																																																																																																																																										
		13-14 mies. życia																																																																																																																																																										
		16-18 mies. życia																																																																																																																																																										
		6																																																																																																																																																										
		10																																																																																																																																																										
		14																																																																																																																																																										
19																																																																																																																																																												
*WZW typu B oznacza wirusowe zapalenie wątroby typu B																																																																																																																																																												
**Hib oznacza inwazyjne zakażenie <i>Haemofilus influenzae</i> typu b																																																																																																																																																												
*** <i>Poliomyelitis</i> oznacza ostre nagminne porażenie dziecięce																																																																																																																																																												
BŁONICA, TĘŻEC, KRZTUSIEC																																																																																																																																																												
<ul style="list-style-type: none"> • szczepienie wykonywane szczepionką skojarzoną DTP (z całokomórkową komponentą krztuśca), podawaną s.c. lub i.m. Trzy dawki szczepienia podstawowego DTP są podawane w odstępach 6-8 tyg. (rozpoczynając od 7-8 tyg. życia); • szczepionka z komponentą bezkomórkową krztuśca (DTaP, i.m.) jest podawana w ramach PSO jedynie: dzieciom z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepionką pełnokomórkową (DTPw), dzieciom urodzonym przed ukończeniem 37 tyg. ciąży lub urodzonym z masą urodzeniową < 2,5 kg. Szczepienia szczepionką DTaP z komponentą bezkomórkową kontynuuje się przez cały cykl szczepienia (3x w 1 r. ż. i 1x w 2 r. ż.); • w przypadku stwierdzenia przeciwwskazań do szczepienia przeciw krztuścowi należy zastosować szczepionkę DT wg wskazań producenta (3x w 1 r. ż. i 1x w 2 r. ż.); • dawka uzupełniająca szczepienia podstawowego DTP (4 dawka) podawana jest w 16-18 mies. życia; • jako dawkę przypominającą podaje się DTaP (zawierającą bezkomórkowy komponent krztuśca, i.m.), w 6 r.ż.; • drugą dawkę przypominającą szczepionki DT (s.c. lub i.m.) podaje się w 14 r.ż.; • trzecia dawka przypominająca szczepionki DT (s.c. lub i.m.) nie powinna być podana wcześniej niż po upływie 5 lat od ostatniej dawki szczepionki, podaje się ją w 19 r.ż. lub ostatnim roku nauki w szkole. 																																																																																																																																																												
ZAKAŻENIA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B																																																																																																																																																												
<ul style="list-style-type: none"> • szczepionka podawana i.m. lub s.c. Trzy dawki szczepienia podstawowego przeciw H b podawane są w odstępach 6-8 tyg. (rozpoczynając od 7-8 tyg. 																																																																																																																																																												

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>życia) w 1 r.ż.;</p> <ul style="list-style-type: none"> • można stosować ją jednocześnie z innymi szczepionkami np. DTP, IPV, WZW typu B, ale w oddzielnych iniekcjach; • dawka uzupełniająca szczepienie podstawowe (4 dawka) jest podawana pomiędzy 16-18 mies. życia (po roku od podania 2 dawki); • dzieciom > 1r.ż. powinna być podana jedna dawka szczepionki; • Szczepionkę przeciw inwazyjnemu zakażeniu <i>Haemophilus influenzae</i> typu b można stosować w postaci preparatów skojarzonych np. DTaPHIB, DTaP-IPV-HIB, DTaP-IPV-HIB-HBV – preparaty te nie są jednak finansowane ze środków znajdujących się w budżecie ministra właściwego ds. zdrowia. <p>POLIOMYELITIS (OSTRE NAGMINNE PORAZENIE DZIECIECE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionka podawana s.c. lub i.m. (szczepionka inaktywowana IPV poliwalentna – przeciwko 1, 2, 3 typu wirusa); • pierwsze 2 dawki szczepienia przeciw POLIOMYELITIS podaje się w pierwszym roku życia (szczepionka inaktywowana IPV, w celu wyeliminowania zachorowań towarzyszących szczepieniom); • pierwszą dawkę podaje się na przełomie 3 i 4 mies. życia, razem z 2 dawką szczepionki DTP; • druga dawka jest podawana w 5 mies. życia razem z 3 dawką szczepionki DTP; • zalecany odstęp pomiędzy poszczególnymi dawkami 6-8 tyg. w zależności od producenta; • dawka uzupełniająca szczepienie podstawowe przeciw POLIOMYELITIS (3 dawka) podawana jest w 16-18 mies. życia razem z dawką szczepionki DTP; • jako dawkę przypominającą podaje się doustną szczepionkę OPV poliwalentną (1, 2, 3 typ wirusa) w 6 r.ż.
USA	ACIP 2011	<p>Zarejestrowane w USA szczepionki skojarzone są zalecane w każdym przypadku, gdy chociaż jeden z jej składników jest zalecany, a pozostałe nie są przeciwwskazane do podania w danym momencie życia, a także są zarejestrowane przed FDA do stosowania w danym czasie w serii szczepień. Szczepionki te powinny być podawane zawsze kiedy to tylko możliwe po rozważeniu: oceny dostawcy, preferencji pacjenta oraz ryzyka potencjalnych zdarzeń niepożądanych.</p> <p><u>Zalety stosowania szczepionek skojarzonych:</u> zmniejszenie liczby wstrzyknięć, redukcja stresu, związanego z kolejnymi wstrzyknięciami, poprawa wskaźników wyszczepiania, umożliwienie terminowego szczepienia dzieci będących poza schematem szczepień, zmniejszenie kosztów transportu i magazynowania szczepionek, redukcja kosztów związanych z dodatkowymi wizytami lekarskimi związanych z odroczeniem szczepień, ułatwienie procesu włączania nowych szczepionek do programów szczepień.</p> <p><u>Potencjalne wady podawania szczepionek skojarzonych:</u> zdarzenia niepożądane, które mogą się pojawiać częściej u chorych przyjmujących szczepionki skojarzone względem szczepionek pojedynczych, podawanych w oddzielnych wstrzyknięciach w czasie jednej wizyty (obserwowane są w przypadku szczepionek poliwalentnych przeciwko: odry, śwince, różyczce i ospie wietrznej (MMRV) oraz szczepionki DTaP-WZW typu B-IPV); niejasność konieczności wyboru szczepionek skojarzonych oraz schematu kolejnych dawek, w przypadku stosowania szczepionek różnych producentów; zmniejszenie immunogenności na jeden lub więcej ze składników szczepionki; przyjmowanie dodatkowych dawek jednego z komponentów szczepionki poliwalentnej w porównaniu do schematu szczepień z zastosowaniem szczepionek monowalentnych; krótszy okres ważności niż szczepionek pojedynczych.</p> <p>Rekomenduje się unikanie podawania dodatkowych dawek antygeny, będącego jednym ze składników szczepionki skojarzonej, z uwagi na możliwe zwiększenie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w momencie gdy odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami tego antygeny, będzie krótszy niż zalecany. Stosowanie szczepionki skojarzonej, zawierającej antygen, który nie jest wskazany do stosowania w chwili podania szczepionki, jest jedynie uzasadnione, gdy: antygen w dodatkowej dawce nie jest przeciwwskazany; produkty niezawierające tego antygeny nie są dostępne; potencjalne korzyści, wynikające z podania szczepionki skojarzonej przewyższają potencjalne ryzyko zdarzeń niepożądanych. Wykazano, iż dodatkowe dawki szczepionek zawierających wiele żywych wirusów oraz szczepionek przeciwko Hib, czy WZB typu B nie zwiększa ryzyka zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Wytyczne te podkreślają, iż wynik analiza ekonomiczna skutków stosowania szczepionek skojarzonych jest trudny do przewidzenia. Podkreślają one fakt, iż pomimo możliwie wyższej ceny tych szczepionek względem sumy cen poszczególnych szczepionek pojedynczych, będących składowymi tej szczepionki skojarzonej, mogą charakteryzować się mniejszą całkowitą wartością kosztów, przy uwzględnieniu zarówno kosztów bezpośrednich jak i pośrednich.</p> <p>FDA zarejestrowało w 2008 r. jedną szczepionkę zawierającą DTaP-IPV/Hib pod nazwą handlową Pentacel, powinna być podawana dzieciom w wieku od 6 tyg. do 4 lat, w schemacie: 4 dawek, podawanych odpowiednio w wieku: 2, 4, 6 i 15-18 mies.</p> <p>BŁONICA, TĘŻEC, KRZTUSIEC (DTaP, zawierająca bezkomórkową komponentę krztuśca)</p>

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<ul style="list-style-type: none"> • minimalny wiek podania: 6 tyg.; • szczepionka podawana jest w 5 dawkach, w wieku: 2, 4, 6 oraz 15-18 miesięcy, 4-6 lat. 4 dawka może być podana już w wieku 12 mies., pod warunkiem upłynięcia co najmniej 6 miesięcznego okresu od chwili podanie 3 dawki. <p>POLIOMYELITIS (szczepionka inaktywowana)</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalny wiek podania: 6 tyg.; • podstawowa seria 3 szczepionek podawana w wieku: 2, 4, 6-18 mies., oraz dawki przypominającej w wieku 4-6 lat. Czwarta dawka nie jest konieczna, jeżeli 3 dawkę podano w wieku ≥ 4 lat i co najmniej 6 mies. po poprzedniej dawce. <p>ZAKAŻENIA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B (szczepionka skoniungowana)</p> <ul style="list-style-type: none"> • minimalny wiek podania: 6 tyg.; • podstawowa seria szczepionki składa się z 3 dawek, podawanych w wieku: 2, 4, 6 mies.. Natomiast jedna dawka przypominająca powinna być podawana w wieku 12-15 mies.

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu czynne uodpornianie dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b oraz stosowanie jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw *Haemophilus influenzae* typ b w opinii ankietowanego eksperta klinicznego

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. Anna Dobrzańska (Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii)	<p>„Dzieci są szczepione:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DTP – oddzielnie; • IPV lub OPV – oddzielnie; • Przeciwno <i>Haemophilus influenzae</i> – oddzielnie <p>Taki program dotyczy wszystkich urodzonych dzieci w takim samym schemacie – ok. 370 000.”</p>	<p>„Zastąpi szczepionkę przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (krztusiec pełnokomórkowy!!). Zastąpi szczepionkę przeciw Polio. Zastąpi szczepionkę przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typu B.”</p>	<p>„To zależy od ceny szczepionki, to wymaga liczenia (nie znam cen szczepionek). Proszę jednak wziąć pod uwagę uzasadnienie merytoryczne oraz fakt mniejszej ilości ukłuć!”</p>	<p>„Wszystkie stosowane szczepionki są skuteczne i bezpieczne, ale niektóre nie mają już uzasadnienia merytorycznego!”</p>	<p>„Taki kierunek zmian w realizacji uodpornienia dzieci jest w całej Europie. Tylko w Polsce podajemy dzieciom szczepionki pojedyncze, szczepionki wieloskładnikowe są stosowane u około 6 % dzieci jako pełnoodpłatne.”</p>

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy jako główny komparator dla szczepionki Infanrix-IPV/Hib wskazano aktualny Program Szczepień Ochronnych na 2013 rok, a jako dodatkową adekwatną technologię opcjonalną wskazano szczepionkę pięciowalentną Pentaxim/Pentavac.

Tabela 7. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Program szczepień ochronnych (PSO)	„W Polsce istniejącą praktyką w analizowanych wskazaniach, objętą refundacją ze środków budżetowych płatnika publicznego jest obowiązek szczepień zgodny z Programem Szczepień Ochronnych (PSO) ustalany corocznie przez Głównego Inspektora Sanitarnego. Zgodnie z PSO obowiązkowe szczepienia ochronne przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>poliomyelitis</i> , WZW typu B (wirusowe zapalenie wątroby typu B) oraz zakażeniom wywołanym bakterią <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib) wykonuje się podczas dwóch pierwszych lat życia dziecka. Zatem najważniejszym podejściem wydaje się być przeprowadzenie porównania immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki Infanrix®-IPV/Hib vs podanie (zgodnie z PSO) skojarzonej szczepionki DTPw (<i>diphtheria</i> - błonica, <i>tetanus</i> - tężec, <i>pertussis</i> - krztusiec) oraz osobnych iniekcji szczepionek monowalentnych IPV (inaktywowana <i>poliomyelitis</i>) oraz Hib.”	Wybór zasadny.
Szczepionka pięciowalentna: Pentaxim/Pentavac	Dodatkowy komparator - zarejestrowana w Polsce szczepionka pięciowalentna Pentaxim (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>poliomyelitis</i> oraz zakażeniom wywołanym przez Hib.), znajdująca się obecnie w sprzedaży.	Aktualnie szczepionka Pentaxim nie jest finansowana ze środków publicznych.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania autorzy analizy Wnioskodawcy nie odnaleźli żadnego przeglądu systematycznego, w którym oceniano immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki pięciowalentnej Infanrix-IPV/Hib.

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję kontrolnego wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych, które mogłyby uzupełnić analizę kliniczną wnioskodawcy.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych dokonano przeszukania 3 baz informacji medycznej: *Medline* przez *PubMed*, *Cochrane Library* oraz *EMBASE* - zastosowane źródła informacji odpowiadają wytycznym Agencji. Dodatkowo w AKL, w celu identyfikacji opracowań wtórnych przeszukano bazę CRD (*Center for Reviews and Dissemination*). Ponadto w AKL przeprowadzono wyszukiwanie w rejestrze badań klinicznych: <http://www.clinicaltrials.gov>.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana odpowiednio do zdefiniowanego problemu klinicznego. Datę ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej określono na dzień 04 czerwca 2013 roku.

W celu weryfikacji procesu wyszukiwania informacji przez wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie własne (kontrolne) w dniach 02-03 października 2013 r. Nie zidentyfikowano innych badań niż te, które uwzględniono w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„dzieci, które zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem obejmuje się szczepieniami ochronnymi w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, <i>poliomyelitis</i> oraz zakażeń wywoływanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b, w okresie do 36 miesiąca życia”	„nieadekwatna populacja (np. dzieci poddane szczepieniu w wieku powyżej 36. miesiąca życia, dzieci przedwcześnie urodzone i/lub z małą masą urodzeniową, dzieci obarczone schorzeniem wymagającym indywidualnego ustalenia kalendarza szczepień, w przypadku szczepienia uzupełniającego: brak informacji dot. szczepionek stosowanych w ramach szczepienia pierwotnego lub stosowane nieadekwatne szczepionki lub w nieadekwatnym schemacie (2+1))”	Brak uwag.
Interwencja	„Infanrix-IPV/Hib: pięciowalentna szczepionka przeciw błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta bezkomórkowa, Pa), <i>poliomyelitis</i> (inaktywowana) (IPV) i przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (H b) skoniugowana (adsorbowana) w postaci proszku i zawiesiny do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwania w okresie do 36 miesiąca życia podawana w schemacie 3+1 (3 dawki w ramach szczepienia pierwotnego i 1 jako szczepienie uzupełniające)”	„nieadekwatna interwencja: oceniana interwencja podawana w skojarzeniu z lekiem przeciwbólowym (np. paracetamol) lub w nieadekwatnym schemacie (np. 2+1, tzn. 2 dawki w ramach szczepienia pierwotnego i 1 jako szczepienie uzupełniające) – zgodnie z ustaleniami ze Zleceniodawcą, brak przedstawionego schematu dawkowania, podanie dodatkowej dawki antygenu wchodzącego w skład ocenianej interwencji”	Brak uwag.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> ▪ „program szczepień ochronnych (PSO), ▪ szczepionka pięciowalentna: Pentaxim/Pentavac” 	„nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki”	Brak uwag.
Punkty końcowe	„seroprotekcja, odpowiedź na szczepienie, bezpieczeństwo: miejscowe oraz uogólnione odczyny poszczepienne, ciężkie odczyny poszczepienne, niespodziewane odczyny poszczepienne, zgony”		Brak uwag.

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	„badania prospektywne z grupą kontrolną oraz ze względu na konstrukcję dokumentu: badania prospektywne typu <i>single arm</i> i badania obserwacyjne (np. typu <i>follow-up</i>)”	<ul style="list-style-type: none"> ▪ „nieadekwatny projekt badania (np. zaprojektowane jedynie do oceny bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji)” ▪ „badania wtórne, retrospektywne, ankietowe, analiza przypadków (cases)” ▪ „publikacje dostępne w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych” 	Brak uwag.
Inne kryteria		„nieadekwatny sposób przedstawienia wyników (uniemożliwiający ekstrakcję danych dla analizowanej populacji, brak wyników dot. immunogenności w odniesieniu do antygenów zawartych w szczepionce Infanrix®-IPV/H b)”	Brak uwag.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W ramach analizy immunogenności (skuteczności immunologicznej) i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix-IPV/Hib w AKL przygotowano pięć przeglądów systematycznych:

- Infanrix-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia
 - włączono 6 badań klinicznych: *Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003, Whelan 2012*;
- Infanrix-IPV/Hib stosowany w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis*, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia
 - włączono 6 badań klinicznych: *Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011*
- Infanrix-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis*, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b stosowana w koadministracji z innymi szczepionkami (przeciwko WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu B) u dzieci do 36 miesiąca życia
 - włączono 4 badania kliniczne: *Dagan 2000, Dagan 2001, Phua 2005, NCT01309646*;
- Pentaxim/Pentavac w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia
 - włączono 10 badań klinicznych *Carlsson 1998, Lagos 1998, Li 2011 Tregnaghi 2011, Mallet 2004, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011 oraz Panchareon 2012, Yüksel 2012*;
- Pentaxim/Pentavac stosowana w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis*, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia;
 - włączono 7 badań klinicznych: *Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011*.

Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Capeding 2008</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: 3 ośrodki w Manili na Filipinach - typ badania: RCT - zaślepienie: brak, badania typu <i>open-label</i> - okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego - typ hipotezy: badanie typu <i>non-inferiority</i>: schemat szczepień pierwotnych z użyciem DTPa-IPV//PRP-T (6., 10. i 14 tygodniu życia) pozwala uzyskać nie gorszą seroprotekcję niż w przypadku schematu 2., 3. i 4. miesiąc życia (historyczna grupa kontrolna) 	<ul style="list-style-type: none"> - DTPa-IPV//PRP-T (Pentaxim®) - HBV (Recomvax B/Euvax B) <p><u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne DTPa-IPV//PRP-T: 6., 10. i 14. tydzień życia; HBV: 0., 6. i 14 tydzień życia</p> <ul style="list-style-type: none"> - DTPa-IPV//PRP-T (Pentaxim®) - HBV (Recomvax B/Euvax B) <p><u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne DTPa-IPV//PRP-T i HBV: 6., 10. i 14. tydzień życia;</p>	<p><u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> cała populacja dzieci włączonych do badania</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci zdrowe - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - waga urodzeniowa $\geq 2,5$ kg i/lub liczba punktów w skali APGAR>7 - czas trwania ciąży ≥ 37 tygodni <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podanie innej szczepionki lub leczenia, które może wpływać na odpowiedź immunologiczną - przebyte szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, HBV, zakażeniom wirusem polio lub Haemophilus influenzae typ b - alergia na którykolwiek ze składników szczepionki - dzieci urodzone przez matki HBsAg (+) i/lub HIV (+) - dysfunkcja układu immunologicznego lub jej podejrzenie - stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi - wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe - zaburzenia neurologiczne lub ataki padaczkowe w wywiadzie <p><u>Liczebność populacji</u> *ogółem: 424 * uwzględnionej w analizie: 424 * uwzględnionej w ocenie immunogenności: 387 * uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa: 397</p>	<p>*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne</p>
<p>Carlsson 1998</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pasteur Merieux Connaught (obecnie: Sanofi Pasteur)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: bd, Szwecja - typ badania: RCT - zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i> - okres obserwacji: 1 mies. po szczepieniu uzupełniającym - typ hipotezy: nie podano 	<ul style="list-style-type: none"> - DTPa-IPV oraz Act-Hib (producent: Pasteur Merieux Connaught) <p><u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne: 2, 4 i 6 mies. życia oraz uzupełniające: 13 mies. życia (grupa uwzględniona w analizie)</p> <ul style="list-style-type: none"> - DTPa-IPV oraz Act-Hib (producent: Pasteur Merieux Connaught) <p><u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne: 3 i 5 mies. życia oraz uzupełniające: 12 mies. życia (grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję – schemat szczepienia 2+1)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -dzieci urodzone w terminie (≥ 36 tyg.) -waga urodzeniowa $\geq 2,5$ kg -pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Liczebność populacji</u> *ogółem: 236 * uwzględnionej w analizie: 118</p>	<p>*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne</p>
<p>Dagan 1997</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: bd - typ badania: RCT - zaślepienie: brak, badania typu <i>open-label</i>; w sposób zaślepiony przeprowadzono analizę serologiczną próbek krwi - okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego - typ hipotezy: nie podano 	<ul style="list-style-type: none"> - DTPa-IPV/Hib (SmithKline Beecham Biologicals) - DTPw-IPV/Hib (Pasteur Merieux Connaught) <p><u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne: 2., 4. i 6. miesiąc życia; szczepienie uzupełniające: 12. (± 4 tygodnie) miesiąc życia Dodatkowo w 7. miesiącu życia wszystkie</p>	<p><u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci zdrowe - wiek 6-12 tygodni - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - waga urodzeniowa $\geq 2,5$ kg i liczba punktów w skali APGAR>7 - dzieci urodzone w terminie - przebyte szczepienia pierwotnego i uzupełniającego z użyciem Infanrix hexa® (3 dawki) w koadministracji ze szczepionką Prevenar lub Infanrix®-IPV/Hib (3 dawki) 	<p>*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione oraz ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne</p>

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		dzieci otrzymały pojedynczą dawkę OPV.	<p>zgodnie z obowiązującym schematem szczepień</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podanie innej szczepionki nieprzewidzianej protokołem, równocześnie lub w okresie poprzedzającym badanie - potwierdzenie w wywiadzie lub podejrzenie przebycia błonicy, krztuśca, tężca, zakażenia wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b - przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b - alergia na którykolwiek ze składników szczepionki - dysfunkcja układu immunologicznego lub jej podejrzenie - przyjmowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi - zaburzenia neurologiczne w wywiadzie lub ich podejrzenie - uczestnictwo w innym badaniu klinicznym - ostra postać choroby przebiegająca z gorączką w czasie planowanego szczepienia <p><u>Liczebność populacji :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> *ogółem: 201 * uwzględnionej w raporcie: 101 * uwzględniona w ocenie immunogenności: 92 * uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa: 190 	
<p>Dagan 2000</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie podano</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: bd - typ badania: interwencyjne - zaślepienie: nd - okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego - typ hipotezy: nie podano 	<ul style="list-style-type: none"> - DTPa-IPV/Hib (SmithKline Beecham Biologicals) - HAV (SmithKline Beecham Biologicals) <p><u>Dawkowanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> *szczepienie pierwotne DTPa-IPV/Hib i HAV: 2., 4. i 6. miesiąc życia (grupy I i II); szczepienie uzupełniające: 12. miesiąc życia (grupy: I, II i III) Dodatkowo w 7. miesiącu życia dzieci otrzymały pojedynczą dawkę szczepionki przeciw polio (IPV lub OPV). 	<p><u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> populacja dzieci szczepionych w ramach szczepienia pierwotnego (przed przyjęciem szczepionki przeciw polio) (grupy I i II)</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci zdrowe - wiek 42-69 dni - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - wiek płodowy 37-42 tyg. w chwili urodzenia <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podanie innej szczepionki nieprzewidzianej protokołem, równocześnie lub w okresie poprzedzającym badanie - przebycie szczepień przeciw błonicy, krztuścowi, tężcowi, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b oraz wirusowemu zapaleniu wątroby typu A - alergia na którykolwiek ze składników szczepionki <p><u>Liczebność populacji :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> *ogółem: gr. I: 189, gr. II: 108, gr. III: 100 * uwzględnionej w raporcie: gr. I: 189, gr. II: 108, gr. III: - * uwzględniona w ocenie immunogenności: gr. I, gr. II: 10-169 (w zależności od antygeny), gr. III:- * uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa: gr. I, gr. II: bd, gr. III: - 	<ul style="list-style-type: none"> *immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, Hib, WZW typu A (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT); *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane NOP
<p>Dagan 2001</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> SmithKline Beecham Biologicals</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: 3 ośrodki na terenie Izraela - typ badania: 2 badania (A i B) typu <i>single-arm</i> - zaślepienie: nd - okres obserwacji: bd - typ hipotezy: nie podano 	<p>Badanie A</p> <ul style="list-style-type: none"> - DTPa-IPV/Hib (SmithKline Beecham Biologicals) - Hib (SmithKline Beecham Biologicals); - DTPa-IPV (SmithKline Beecham Biologicals) <p>Badanie B</p> <ul style="list-style-type: none"> - DTPa-IPV/Hib (SmithKline Beecham Biologicals) - HVA (Havrix); 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci zdrowe - wiek 6-10 tygodni bądź 42-69 dni - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - podanie innej szczepionki nieprzewidzianej protokołem, równocześnie lub w okresie poprzedzającym badanie - potwierdzenie w wywiadzie lub podejrzenie przebycia błonicy, krztuśca, tężca, zakażenia wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b 	<ul style="list-style-type: none"> *immunogenność w odniesieniu do antygenów Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT)

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typ b

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p>- Hib+DTPa-IPV; (SmithKline Beecham Biologicals) - DTPa-IPV/Hib(SmithKline Beecham Biologicals)</p> <p><u>Dawkowanie:</u> Badanie A szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib:2., 4. i 6. miesiąc życia; szczepienie uzupełniające: *DTPa-IPV: 12. miesiąc życia Dodatkowo w 10. miesiącu podano szczepionkę przeciwko Hib Badanie B szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib:2., 4. i 6. miesiąc życia; szczepienie uzupełniające: *DTPa-IPV/Hib lub Hib+DTPa-IPV/Hib:12. miesiąc życia Dodatkowo wszystkie dzieci otrzymały szczepionkę przeciwko HVA</p>	<p>- przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, zakażeniom wirusem polio lub Haemophilus influenzae typ b - alergia na którykolwiek ze składników szczepionki - przyjmowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi - uczestnictwo w innym badaniu klinicznym - ostra postać choroby przebiegająca z gorączką w czasie planowanego szczepienia</p> <p>systematyczny przegląd badań - Infanrix®-IPV/HIB w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez Haemophilus influenzae typ B u dzieci do 36 miesiąca życia</p> <p><u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib w ramach szczepienia pierwotnego w badaniu A</p> <p><u>Liczebność populacji (badanie A)</u> *ogółem: 90 * uwzględnionej w raporcie: 90 * uwzględniona w ocenie immunogenności: 84; 37 (populacja ATP - according-to-protocol) * uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa: bd</p> <p>systematyczny przegląd badań - Infanrix®-Ipv/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, Poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez Haemophilus Influenzae Typ B stosowana w koadministracji z innymi szczepionkami (przeciwko WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu B) u dzieci do 36 miesiąca życia</p> <p><u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego oraz szczepionką HAV w badaniu B</p> <p><u>Liczebność populacji</u> *ogółem: 80 (autorzy badania przedstawili jedynie liczbę dzieci włączonych do fazy uzupełniającej) * uwzględnionej w raporcie: 80 * uwzględniona w ocenie immunogenności: 73 * uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa: bd</p>	
<p>Dutta 2009 (publikacje Dutta 2009, Dutta 2012) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur</p>	<p>- liczba ośrodków: 2 ośrodki w Indiach - typ badania: interwencyjne, faza III - zaślepienie: brak, badania typu open-label - okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego - typ hipotezy: brak, przeprowadzono porównanie z historyczną grupą kontrolną</p>	<p>- DTPa-IPV//PRP~T (Pentaxim®) - HBV (Euvax BTM)</p> <p><u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne DTPa-IPV//PRP~T: 6., 10. i 14. tydzień życia; HBV: 0., 6. i 14 lub 6., 10. i 14. tydzień życia zgodnie z kalendarzem szczepień w Indiach szczepienie uzupełniające: DTPa-IPV//PRP~T:18-19 miesiąc życia</p>	<p><u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> cała populacja dzieci włączonych do badania</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci zdrowe - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - waga urodzeniowa $\geq 2,5$ kg i/lub liczba punktów w skali APGAR>7 - czas trwania ciąży ≥ 37 tygodni</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - przebycie szczepienia pierwotnego z użyciem DTPa-IPV//PRP~T (3 pełne dawki) w obowiązującym schemacie badania pierwotnego - podanie innej szczepionki lub leczenia, które może wpływać na odpowiedź immunologiczną (za wyjątkiem szczepienia przeciwko gruźlicy) - potwierdzenie w wywiadzie lub podejrzenie przebycia błonicy, krztuśca, tężca, WZW typu B, zakażenia wirusem polio lub Haemophilus influenzae typ b - przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, HBV, zakażeniom wirusem polio lub Haemophilus</p>	<p>*immunogenność odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne</p>

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p>influenzae typ b (za wyjątkiem szczepionki przeciwko WZW typu B)</p> <ul style="list-style-type: none"> - alergia na którykolwiek ze składników szczepionki - dysfunkcja układu immunologicznego lub jej podejrzenie (w tym wrodzone i nabyte niedobory odporności) - stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi - wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe - zaburzenia neurologiczne lub ataki padaczkowe w wywiadzie - uczestnictwo lub planowanie uczestnictwa w innym badaniu klinicznym - inne czynniki, które mogą wykluczać udział w badaniu <p><u>Liczebność populacji</u> *ogółem: 226 * uwzględnionej w analizie: 226 * uwzględnionej w ocenie immunogenności: 224 (pierwotne), 206 (uzupełniające) * uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa 224 (pierwotne), 207 (uzupełniające)</p>	
<p>Halperin 1999</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> SmithKline Beecham Biologicals</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: 4 ośrodki w Kanadzie - typ badania: RCT - zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i> - okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia - typ hipotezy: nie podano 	<ul style="list-style-type: none"> - DTPa -IPV/Hib (SmithKline Beecham Biologicals) - DTPa-IPV (SmithKline Beecham Biologicals) - Hib (SmithKline Beecham Biologicals) <p><u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne: 2., 4. i 6. miesiąc życia; szczepienie uzupełniające: 16.-19. miesiąc życia</p>	<p><u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci zdrowe - wiek 6-12 tygodni - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - przebycie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego z użyciem Infanrix hexa® (3 dawki) w koadministracji ze szczepionką Prevenar lub Infanrix®-IPV/Hib (3 dawki) zgodnie z obowiązującym schematem szczepień <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzenie w wywiadzie lub podejrzenie przebycia błonicy, krztuśca, tężca, zakażenia wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b - przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b - przyjmowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi - wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe - zaburzenia neurologiczne w wywiadzie lub ich podejrzenie <p><u>Liczebność populacji:</u> *ogółem: 180 * uwzględnionej w raporcie: 90, 65 (kolejno dla szczepienia pierwotnego i uzupełniającego) * uwzględniona w ocenie immunogenności: 88-90, 65 (kolejno dla szczepienia pierwotnego i uzupełniającego) * uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa: 88-90, 65 (kolejno dla szczepienia pierwotnego i uzupełniającego)</p>	<p>*immunogenność w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione oraz ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne</p>
<p>Kanra 2000</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Uniwersytet w Ankarze, Uniwersytet w Hacettepe, Tureckie Ministerstwo Zdrowia</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: 3 ośrodki w Turcji - typ badania: interwencyjne, bez grupy kontrolnej, faza II - zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i> - okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia - typ hipotezy: nie podano 	<ul style="list-style-type: none"> - DTPa-IPV//PRP~T (Pentavac®) - HBV (RecombivaxTM) <p><u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne: 2., 3. i 4. miesiąc życia</p>	<p><u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> cała populacja dzieci włączonych do badania</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci zdrowe - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - waga urodzeniowa $\geq 2,5$ kg i/lub liczba punktów w skali APGAR >7 - czas trwania ciąży ≥ 37 tygodni <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p>*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio Hib, HBV (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane</p>

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> - podanie innej szczepionki lub leczenia, które może wpływać na odpowiedź immunologiczną - potwierdzenie w wywiadzie lub podejrzenie przebycia błonicy, krztuśca, tężca, WZW typu B, zakażenia wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b - przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, HBV, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b - przebycie szczepienia przeciwko gruźlicy w okresie 3 tygodni poprzedzających włączenie do badania - alergia na którykolwiek ze składników szczepionki - wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe - wystąpienie w rodzinie przypadku SIDS (zespołu nagłego zgonu niemowląt) - stosowanie przez matki lub niemowlęta przysadkowego hormonu wzrostu - zaburzenia neurologiczne lub ataki padaczkowe w wywiadzie - uczestnictwo lub planowanie uczestnictwa w innym badaniu klinicznym - inne czynniki, które mogą wykluczać udział w badaniu <p><u>Liczebność populacji</u> *ogółem: 162 * uwzględnionej w analizie: 162 * uwzględnionej w ocenie immunogenności: 162 * uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa: 162</p>	niepożądane odczynny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczynny poszczepienne
<p>Lagos 1998</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pasteur Merieux Connaught (obecnie: Sanofi Pasteur)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - liczba ośrodków: 4, Chile - typ badania: RCT - zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i> - okres obserwacji: 1 mies. po szczepieniu uzupełniającym (13 mies. życia dzieci) - typ hipotezy: nie podano 	<p>grupy nieuwzględnione w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ -DTPa; -OPV; -PRP-T(ActHib®); <p><u>Dawkowanie:</u> 2,4,6 mies. życia 2,4,6 mies. życia 3,5,7 mies. życia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ - DTPa; - eIPV (Imovax Polio®); - PRP-T (ActHib®); - OPV; <p><u>Dawkowanie:</u> 2,4,6 mies. życia 2,4,6 mies. życia 3,5,7 mies. życia 7 mies. życia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ - DTPa-eIPV; - PRP-T(ActHib®); - OPV; <p><u>Dawkowanie:</u> 2,4,6 mies. życia 3,5,7 mies. życia 7 mies. życia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ - DTPa-eIPV; - PRP-T(ActHib®); - OPV; 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci urodzone w terminie (≥36 tyg.) - waga urodzeniowa ≥2,5 kg - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - zdrowe dzieci, które w okresie podania szczepień (2-13 mies. życia) będą pod opieką medyczną w jednym z ośrodków biorących udział w badaniu <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - waga < 2500 g oraz narodziny < 37 tygodnia ciąży - ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakiegokolwiek składnik szczepionki - przebycie lub podejrzenie przebycia choroby: błonicy, tężca, krztuśca, zakażeń Hib lub polio <p><u>Liczebność populacji</u> *ogółem:711 * uwzględnionej w analizie: bd</p>	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczynny poszczepienne

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Dawkowanie:</u> 2,4,6 mies. życia 2,4,6 mies. życia 7 mies. życia</p> <p>wyniki uwzględnione w okresie 1 mies. po szczepieniu pierwotnym (przed przyjęciem doustnej dawki polio): - DTPa-eIPV//PRP-T; - OPV;</p> <p><u>Dawkowanie:</u> 2,4,6 mies. życia 7 mies. życia</p> <p>grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję : Szczepienie uzupełniające: - DTPa/PRP-T - MMR - OPV</p> <p><u>Dawkowanie:</u> 12 mies. życia 12 mies. życia 13 mies. życia</p>		
<p>Li 2011 (publikacje <i>Li 2011</i> <i>Li 2011a</i>)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur</p>	<p>- liczba ośrodków: 1, Chiny - typ badania: RCT - zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i> - okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego - typ hipotezy: <i>inferiority</i> w odniesieniu do seroprotekcji oraz serokonwersji pomiędzy szczepionkami/schematami szczepienia</p>	<p>grupa uwzględniona w analizie:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ - DTPa--IPV//PRP-T (Pentaxim®) - Grupa A <p><u>Dawkowanie:</u> - szczepienie pierwotne: 2, 3 i 4 mies. życia - szczepienie uzupełniające: 18-20 mies. życia</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ - DTPa--IPV//PRP-T (Pentaxim®) - Grupa B <p><u>Dawkowanie:</u> - szczepienie pierwotne: 3, 4 i 5 mies. życia - szczepienie uzupełniające: 18-20 mies. życia</p> <p>grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ -DTPa; Hib (ActHib); IPV - Grupa C <p><u>Dawkowanie:</u> - szczepienie pierwotne: 2, 3 i 4 mies. życia - szczepienie uzupełniające: 18-20 mies. życia</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci urodzone w terminie (≥36 tyg.) - waga urodzeniowa ≥2,5 kg - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - dzieci które otrzymały komplet dawek szczepienia pierwotnego oraz kwalifikowały się do szczepienia uzupełniającego (szczepienie uzupełniające)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia (szczepienie pierwotne):</u> -wrodzone lub nabyte niedobory odporności lub stosowanie terapii immunosupresyjnej -ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki -przewlekłe choroby, które mogłyby kolidować z udziałem w badaniu -stosowanie preparatów krwiopochodnych -jakiekolwiek szczepienie w okresie 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania (poza szczepieniem BCG oraz HBV, które mogły być podane w okresie 8 dni od rozpoczęcia badania) - przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b - trombocytopenia lub zaburzenia krzepnięcia, które mogą stanowić przeciwwskazanie do iniekcji domięśniowych - drgawki występujące lub w historii medycznej - gorączka lub ostra postać choroby w dniu włączania do badania</p> <p><u>Liczebność populacji (szczepienie pierwotne)</u> *ogółem: 792 * uwzględnionej w analizie: 528</p> <p><u>Liczebność populacji (szczepienie uzupełniające)</u> *ogółem: 719</p>	<p>*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne</p>

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Lim 2007 <u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals	- liczba ośrodków: 1 ośrodek na terenie Singapuru - typ badania: RCT - zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i> - okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego - typ hipotezy: nie podano	- DTPa -IPV/Hib (GlaxoSmithKline Biologicals); - HBV (Engerix-B.) <u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib: 3., 4. i 5. miesiąc życia; *HBV: 0., 1., 5. miesiąc życia; - DTPa -IPV/Hib (GlaxoSmithKline Biologicals); - DTPa-HBV-IPV/Hib; (Infanrix hexa®), - HBV (Engerix-B.) <u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib: 3. i 4. miesiąc życia; *DTPa-HBV-IPV/Hib: 5. miesiąc życia; *HBV: 0., 1. miesiąc życia.	* uwzględnionej w analizie: 488 <u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib+HBV w schemacie szczepienia pierwotnego <u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci zdrowe - wiek 11-17 tygodni - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci <u>Kryteria wykluczenia:</u> - alergia na którykolwiek ze składników szczepionki - dysfunkcja układu immunologicznego lub jej podejrzenie - stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi - wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe - zaburzenia neurologiczne w wywiadzie lub ich podejrzenie - uczestnictwo w innym badaniu klinicznym - ostra postać choroby przebiegająca w czasie planowanego szczepienia <u>Liczebność populacji:</u> *ogółem: 150 * uwzględnionej w raporcie: 75 * uwzględniona w ocenie immunogenności: 66 * uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa: 75	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: niespodziewane, spodziewane miejscowe i uogólnione oraz ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne.
Lin 2003 <u>Źródło finansowania:</u> nie podano	- liczba ośrodków: 1 ośrodek na Tajwanie - typ badania: RCT - zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i> - okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego - typ hipotezy: nie podano	- DTPa -IPV/Hib (Infanrix®-IPV, HiberixTM) - DTPa-IPV (Infanrix®-IPV); Hib (HiberixTM) <u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne: 2., 4. i 6. miesiąc życia;	<u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> populacja dzieci szczepionych DTP-IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego <u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci zdrowe - wiek 6-12 tygodni - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci <u>Kryteria wykluczenia:</u> - potwierdzenie w wywiadzie lub podejrzenie przebycia błonicy, krztuśca, tężca, zakażenia wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b - przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b - alergia na którykolwiek ze składników szczepionki - przyjmowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi - wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe - zaburzenia neurologiczne w wywiadzie lub ich podejrzenie <u>Liczebność populacji:</u> *ogółem: 60 * uwzględnionej w raporcie: 30 * uwzględniona w ocenie immunogenności: 30 * uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa: 30	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne
Madhi 2011 (publikacje <i>Madhi 2011, Madhi 2011a</i>) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur	- liczba ośrodków: 1 ośrodek w RPA - typ badania: interwencyjne, faza III - zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i> - okres obserwacji: 6 miesięcy od zakończenia szczepienia pierwotnego	- DTPa-IPV//PRP~T (Pentaxim®) - HBV (Heberbiovac HB®) <u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne: DTPa-IPV//PRP~T + HBV 6., 10. i 14. tydzień życia; szczepienie uzupełniające: DTPa-IPV//PRP~T	<u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV//PRP~T + HBV w schemacie szczepienia pierwotnego <u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci zdrowe - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - waga urodzeniowa $\geq 2,5$ kg i/lub liczba punktów w skali APGAR >7 - czas trwania ciąży ≥ 37 tygodni	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typ b

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- typ hipotezy: nie podano, przeprowadzono porównanie z historyczną grupą kontrolną</p>		<p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - przebycie szczepienia pierwotnego z użyciem DTPa-IPV//PRP~T (3 pełne dawki) w obowiązującym schemacie badania pierwotnego - podanie innej szczepionki lub leczenia, które może wpływać na odpowiedź immunologiczną - reakcje anafilaktyczne lub ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne w wywiadzie - alergia na którykolwiek ze składników szczepionki - dzieci urodzone przez matki HBsAg (+) i/lub HIV (+) - dysfunkcja układu immunologicznego lub jej podejrzenie - stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi - wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe - niekontrolowana koagulopatia lub trombocytopenia - zaburzenia neurologiczne lub ataki padaczkowe w wywiadzie - uczestnictwo lub planowanie uczestnictwa w innym badaniu klinicznym</p> <p><u>Liczebność populacji</u> *ogółem: 212 (pierwotne), 182 (uzupełniające) * uwzględnionej w analizie: 212 (pierwotne), 182 (uzupełniające) * uwzględnionej w ocenie immunogenności: 212 (pierwotne), 182 (uzupełniające) * uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa: 212 (pierwotne), nd (uzupełniające)</p>	<p>niepożądane odczyny poszczepienne</p>
<p>Mallet 2000 <u>Źródło finansowania:</u> Aventis Pasteur MSD</p>	<p>- liczba ośrodków: 70 ośrodków we Francji - typ badania: RCT - zaślepienie: brak, badanie typu open, zaślepienie w odniesieniu do personelu laboratorium dokonującego analizy serologicznej próbek krwi - okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego - typ hipotezy: badanie typu <i>non-inferiority</i>: szczepionka sześciowalentna (Hexavac) nie gorsza od szczepionki pięciowalentnej (Pentavac®) stosowanej w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ - DTPa-HBV-IPV/Hib (Hexavac) ▪ - DTPa-IPV//PRP~T (Pentavac®) - HBV (H-B-Vax) <p><u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne: 2., 4. i 6. miesiąc życia</p>	<p><u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV//PRP~T + HBV</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci zdrowe - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - waga urodzeniowa $\geq 2,5$ kg i/lub liczba punktów w skali APGAR>7 - czas trwania ciąży ≥ 37 tygodni</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> - potwierdzenie w wywiadzie lub podejrzenie przebycia błonicy, krztuśca, tężca, WZW typu B, zakażenia wirusem polio lub Haemophilus influenzae typ b - przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, HBV, zakażeniom wirusem polio lub Haemophilus influenzae typ b - przebycie przez matkę szczepienia przeciwko WZW typu B w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie - dzieci urodzone przez matki HBsAg (+) i/lub HIV (+) - dysfunkcja układu immunologicznego lub jej podejrzenie - stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi - wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe - niekontrolowana koagulopatia lub trombocytopenia - wystąpienie w rodzinie przypadku SIDS (zespołu nagłego zgonu niemowląt) - stosowanie przez matki lub niemowlęta przysadkowego hormonu wzrostu - zaburzenia neurologiczne lub ataki padaczkowe w wywiadzie - ostra/ciężka postać choroby</p> <p><u>Liczebność populacji</u> *ogółem: 848 * uwzględnionej w analizie: 425 * uwzględnionej w ocenie immunogenności: 333 (78%) * uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa: 424, 418, 417 [liczba dzieci (równa liczbie szczepionek podanych w badaniu), uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa po</p>	<p>*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne</p>

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Mallet 2004</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<p>- liczba ośrodków: 38, Francja - typ badania: wieloośrodkowe badanie typu <i>follow-up</i>, bez grupy porównawczej - zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i> - okres obserwacji: 2 mies. po szczepieniu przypominającym - typ hipotezy: nd</p>	<p>- DTPa-IPV (Tetravac) do badania włączono dzieci szczepione Pentavac® w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego</p> <p><u>Dawkowanie:</u> szczepienie przypominające w wieku 5-6 lat</p>	<p>przyjęciu poszczególnych dawek – kolejno I, II i III.]</p> <p><u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie: populacja:</u> uwzględniono wyniki dotyczące immunogenności po pierwszym szczepieniu uzupełniającym oraz przed szczepieniem przypominającym</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci urodzone w terminie (≥36 tyg.) - waga urodzeniowa ≥2,5 kg - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - dzieci które otrzymały komplet dawek szczepienia pierwotnego oraz szczepienie uzupełniające w ramach wcześniej przeprowadzonych badań II fazy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Liczebność populacji</u> *ogółem: 234 * uwzględnionej w analizie: 234</p>	<p>*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne</p>
<p>NCT01309646</p> <p>(Protokół badania ze strony www.clinicaltrials.gov)</p> <p><u>Źródło finansowania</u> GlaxoSmithKline</p>	<p>- liczba ośrodków: 11 na terenie Korei - typ badania: RCT - zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i> - okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego - typ hipotezy: nie podano</p>	<p>- Infanrix®-IPV/Hib; Synflorix; Rotarix. - Infanrix®-IPV; Synflorix; Rotarix, Hiberix</p> <p><u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne: 2., 4. i 6. miesiąc życia; Infanrix®-IPV/Hib i Infanrix®-IPV – 3 dawki Rotarix – 2 dawki(6 tydzień, 3,5 mies. Życia) Synflorix – 3 dawki (6 tydzień, 3,5; 5,5 mies. życia) Hiberix – 3 dawki</p>	<p><u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib, Synflorix i Rotarix</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci zdrowe - wiek 6-10 tygodni - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - wiek płodowy 37-42 tyg. w chwili urodzenia</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> -podanie innej szczepionki nieprzewidzianej protokołem, równocześnie lub w okresie poprzedzającym badanie - potwierdzenie w wywiadzie lub podejrzenie przebycia błonicy, krztuśca, tężca, zakażenia wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b - podawanie szczepionki nie przewidzianej w protokole badania, w ciągu 30 dni przed pierwszą wizytą, z wyjątkiem szczepionek przeciw WZW typu B wirusa zapalenia wątroby typu B i przeciw <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> ; lub szczepionek zaplanowanych do podania w czasie trwania badania, z wyjątkiem szczepionki przeciw WZW typu B oraz przeciw grypie, które będą dozwolone na co najmniej 7 dni przed i 30 dni po podaniu szczepionki DTPa.</p> <p>- alergia na którykolwiek ze składników szczepionki - dysfunkcja układu immunologicznego lub jej podejrzenie - przyjmowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi - wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe - zaburzenia neurologiczne w wywiadzie lub ich podejrzenie - uczestnictwo w innym badaniu klinicznym - ostra postać choroby przebiegająca z gorączką w czasie planowanego szczepienia</p> <p><u>Liczebność populacji :</u> *ogółem: 454</p>	<p>*immunogenność w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione oraz ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne.</p>

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typ b

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Pancharoen 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur</p>	<p>- liczba ośrodków: 2 ośrodki w Tajlandii - typ badania: badanie opisowe - zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i> - okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia przypominającego - typ hipotezy: brak, porównanie z historyczną grupą kontrolną</p>	<p>- DTPa-IPV(Tetraxim®), do badania włączono dzieci, które w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego dostawały Pentaxim® <u>Dawkowanie:</u> szczepienie przypominające w wieku 4-6 lat</p>	<p>* uwzględnionej w raporcie: 226 * uwzględniona w ocenie immunogenności: 213 * uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa: 224 <u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> populacja: uwzględniono wyniki dotyczące immunogenności po szczepieniu uzupełniającym oraz przed szczepieniem przypominającym <u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci urodzone w terminie (≥36 tyg.) - waga urodzeniowa ≥2,5 kg - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - dzieci które otrzymały komplet dawek szczepienia pierwotnego oraz szczepienie uzupełniające w ramach wcześniej przeprowadzonych badań II fazy <u>Kryteria wykluczenia:</u> - wrodzone lub nabyte niedobory odporności lub stosowanie terapii immunosupresyjnej - ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki - przewlekłe choroby, które mogłyby kolidować z udziałem w badaniu -stosowanie preparatów krwiopochodnych - jakiegokolwiek szczepienie w okresie 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania (poza szczepieniem BCG oraz HBV, które mogły być podane w okresie 8 dni od rozpoczęcia badania) - przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, zakażeniom wirusem polio lub Haemophilus influenzae typ b - przebycie lub podejrzenie przebycia choroby: błonicy, tężca, krztuśca, zakażeń Hib lub polio - trombocytopenia lub zaburzenia krzepnięcia, które mogą stanowić przeciwwskazanie do iniekcji domięśniowych - drgawki występujące lub w historii medycznej <u>Liczebność populacji</u> *ogółem: 123 * uwzględnionej w analizie: 123</p>	<p>*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne</p>
<p>Phua 2005 (publikacje Phua 2005, Phua 2006, Phua 2008) <u>Źródło finansowania:</u> nie podano</p>	<p>- liczba ośrodków: 8 ośrodków na terenie Singapuru - typ badania: RCT - zaślepienie: zastosowano podwójne, brak opisu sposobu zaślepienia - okres obserwacji: ostatnia wizyta w ramach badania: 18. m.ż. pierwotnego - typ hipotezy: nie podano</p>	<p>Grupa I - DTPa-IPV/Hib (Infanrix®-IPV/Hib); placebo; HBV. Grupa II - DTPa-IPV/Hib (Infanrix®-IPV/Hib); HRV 10^{4,7}ffu (GlaxoSmithKline Biologicals); HBV. Grupa III - DTPa-IPV/Hib (Infanrix®-IPV/Hib); HRV 10^{5,2}ffu (GlaxoSmithKline Biologicals); HBV. Grupa IV - DTPa-IPV/Hib (Infanrix®-IPV/Hib); HRV 10^{6,1}ffu (GlaxoSmithKline Biologicals); HBV. <u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib: 3., 4. i 5. miesiąc życia; *placebo lub HRV: 3. i 4. miesiąc życia;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci zdrowe - wiek 11-17 tygodni - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - dzieci urodzone w terminie <u>Kryteria wykluczenia:</u> - podanie innej szczepionki bądź leczenia nieprzewidzianego protokołem, równocześnie lub w okresie poprzedzającym badanie - choroby przewodu pokarmowego - alergia na którykolwiek ze składników szczepionki systematyczny przegląd badań - <i>Infanrix®-IPV/HIB</i> stosowana w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez Haemophilus influenzae typ B u dzieci do 36 miesiąca życia <u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib +HBV +placebo w schemacie szczepienia pierwotnego (grupa I) <u>Liczebność populacji:</u> *ogółem: 2464</p>	<p>*immunogenność w odniesieniu do antygenów: rotawirusa, antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, serokonwersji, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione oraz ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne</p>

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typ b

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		*HBV: po urodzeniu, 1. i 5-6. miesiąc życia; szczepienie uzupełniające: *DTPa-IPV/Hib: 18. miesiąc życia;	* uwzględnionej w raporcie: 653, * uwzględniona w ocenie immunogenności: 160 * uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa: 653 systematyczny przegląd badań - Infanrix®-IPV/HIB w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez Haemophilus influenzae typ b stosowana w koadministracji z innymi szczepionkami (przeciwko WZW typu a, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu b) u dzieci do 36 miesiąca życia Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie: populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib +HBV+HRV w schemacie szczepienia pierwotnego (grupy II-IV); Liczebność populacji : *ogółem: 2464 * uwzględnionej w raporcie: 1811 (odpowiednio:510, 648 i 653 dzieci w grupie II, III i IV.) * uwzględniona w ocenie immunogenności: 480 * uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa: 1811	
Schmitt 2003 Źródło finansowania: Wyeth Pharma	- liczba ośrodków: 11 ośrodków na terenie Niemiec - typ badania: RCT - zaślepienie: brak, badanie typu open-label - okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego - typ hipotezy: nie podano	- DTPa-IPV/Hib (Infanrix®-IPV/Hib); PCV7(Prevnar®/Prevnar®) - DTPa-IPV/Hib (Infanrix®-IPV/Hib); PCV7(Prevnar®/Prevnar®) Dawkowanie: szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib i PCV7: 2., 3. i 4. miesiąc życia; szczepienie uzupełniające: * DTPa-IPV/Hib i PCV7 w 11.-15. miesiącu życia. szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib: 2., 3. i 4. miesiąc życia; * PCV7 w 6.,7. i 8. miesiącu życia; szczepienie uzupełniające: * DTPa-IPV/Hib i PCV7: 11.-15. miesiąc życia.	Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie: populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib nierównocześnie z PCV7 (grupa II) w schemacie szczepienia pierwotnego Kryteria włączenia: - dzieci zdrowe - wiek 6-12 tygodni - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - waga urodzeniowa ≥ 2000g i liczba punktów w skali APGAR>7 Kryteria wykluczenia: - potwierdzenie w wywiadzie lub podejrzenie przebycia błonicy, krztuśca, tężca, zakażenia wirusem polio lub Haemophilus influenzae typ b - przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, zakażeniom wirusem polio lub Haemophilus influenzae typ b - alergia na którykolwiek ze składników szczepionki - dysfunkcja układu immunologicznego lub jej podejrzenie - przyjmowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi - wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe - zaburzenia neurologiczne w wywiadzie lub ich podejrzenie - encefalopatia w wywiadzie i/lub drgawki, następstwa niedotlenienia okołoporodowego - uczestnictwo w innym badaniu klinicznym Liczebność populacji : *ogółem: 231 * uwzględnionej w raporcie: 113 * uwzględniona w ocenie immunogenności: 26 * uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa: 113	*immunogenność w odniesieniu do 7 antygenów pneumokokowych, antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe (dla szczepionki Prevnar®) i uogólnione odczynny poszczepienne
Shao 2011 Źródło finansowania: GlaxoSmithKline Biologicals	- liczba ośrodków: 1 ośrodek na Tajwanie - typ badania: RCT - zaślepienie: brak, badanie typu open-label - okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego	- DTPa-IPV/Hib (SmithKline Beecham Biologicals); - HBV (Engerix B) Dawkowanie: szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib: 1,5.; 3,5. i 6. miesiąc życia; *HBV: po urodzeniu, 1,5.; 6. miesiąc życia	Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie: populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib + HBV w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego Kryteria włączenia: - dzieci zdrowe - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - dzieci urodzone przez matki HIV (-) Kryteria wykluczenia:	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: niespodziewane, spodziewane

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	- typ hipotezy: nie podano	szczepienie uzupełniające: *DTPa-IPV/Hib i HBV:15.-18. miesiąc życia - DTPa-HBV-IPV/Hib (SmithKline Beecham Biologicals); - HBV <u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne: *DTPa-HBV-IPV/Hib:1,5.; 3,5. i 6. miesiąc życia; *HBV: po urodzeniu szczepienie uzupełniające: *DTPa-HBV-IPV/Hib:15.-18. miesiąc życia	brak <u>Liczebność populacji :</u> *ogółem: bd * uwzględnionej w raporcie: 70 , 62 (kolejno dla szczepienia pierwotnego i uzupełniającego) * uwzględniona w ocenie immunogenności: 61, 62 (kolejno dla szczepienia pierwotnego i uzupełniającego) * uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa: 63, 62 (kolejno dla szczepienia pierwotnego i uzupełniającego)	miejscowe i uogólnione oraz ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne.
<i>Thisyakorn 2010</i> (publikacje: <i>Thisyakorn 2010, Chotpitayasanondh 2012</i>) <u>Źródło finansowania:</u> <i>Sanofi Pasteur</i>	- liczba ośrodków: 2 ośrodki w Tajlandii - typ badania: interwencyjne - zaślepienie: brak, badania typu <i>open-label</i> - okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego - typ hipotezy: brak, przeprowadzono porównanie z historyczną grupą kontrolną	- DTPa-IPV//PRP~T (Pentaxim®) - HBV (Recomvax/Euvax) <u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne DTPa-IPV//PRP~T: 2.,4. i 6 miesiąc życia; HBV: 2. i 6. miesiąc życia szczepienie uzupełniające: DTPa-IPV//PRP~T:18-19 miesiąc życia	<u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> cała populacja dzieci włączonych do badania <u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci zdrowe - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - waga urodzeniowa $\geq 2,5$ kg i/lub liczba punktów w skali APGAR>7 - czas trwania ciąży ≥ 37 tygodni - przebycie szczepienia przeciwko WZW typu B w pierwszej dobie życia <u>Kryteria wykluczenia:</u> - podanie innej szczepionki lub leczenia, które może wpływać na odpowiedź immunologiczną - przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, HBV, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b - infekcja w temperaturę $\geq 38^{\circ}\text{C}$ w dniu włączenia do badania - alergia na którykolwiek ze składników szczepionki - stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi - niekontrolowana koagulopatia lub trombocytopenia <u>Liczebność populacji</u> *ogółem: 186 * uwzględnionej w analizie: 186 * uwzględnionej w ocenie immunogenności: 173 (pierwotne), 161 (uzupełniające) * uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa: 186 (pierwotne), nd (uzupełniające)	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne, zgony
<i>Tregnaghi 2011</i> (publikacje: <i>Tregnaghi 2011, Tregnaghi 2012</i>) <u>Źródło finansowania:</u> <i>Sanofi Pasteur</i>	- liczba ośrodków: 1 ośrodek w Argentynie - typ badania: RCT, faza II - zaślepienie: brak, badania typu <i>open-label</i> - okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego - typ hipotezy: badanie typu <i>non-inferiority</i> : szczepionka sześciowalentna (Hexaxim) nie gorsza od szczepionki pięciowalentnej (Pentaxim®)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ - DTPa-IPV//PRP~T (Pentaxim®) ▪ - HBV (Engerix B®/Pediatrix) ▪ - DTPa-HBV-IPV/Hib (Hexaxim) <u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV//PRP~T + HBV (1 grupa), DTPa-HBV-IPV/Hib (2 grupa) 2., 4. i 6. miesiąc życia;	<u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV//PRP~T + HBV w schemacie szczepienia pierwotnego <u>Kryteria wykluczenia:</u> - infekcja w temperaturę $\geq 38^{\circ}\text{C}$ w dniu włączenia do badania - alergia na którykolwiek ze składników szczepionki - dzieci urodzone przez matki HBsAg (+) i/lub HIV (+) - stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi - wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe - niekontrolowana koagulopatia lub trombocytopenia - zaburzenia neurologiczne lub ataki padaczkowe w wywiadzie - uczestnictwo lub planowanie uczestnictwa w innym badaniu klinicznym - ostra/ciężka postać choroby	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, Hib, HBs (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	stosowanej w koadministracji ze szczepionką	szczepienie uzupełniające: DTPa-IPV//PRP~T:18. miesiąc życia	<u>Liczebność populacji</u> *ogółem: 624 (pierwotne), 458 (uzupełniające) * uwzględnionej w analizie: 312 (pierwotne), 226 (uzupełniające) * uwzględnionej w ocenie immunogenności: 312 (pierwotne), 226 (uzupełniające) * uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa: 312 (pierwotne), nd (uzupełniające)	poszczepienne, zgony
Whelan 2012 <u>Źródło finansowania:</u> nie podano	- liczba ośrodków: ośrodki na terenie 10 gmin w Holandii - typ badania: opisowe - zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i> - okres obserwacji: nd (pobranie próbek krwi do oceny immunologicznej następowalo od razu po podpisaniu zgody na udział w badaniu) - typ hipotezy: nie podano	Do badania włączono dzieci szczepione w przeszłości schematami: - DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa®) + PCV7 (Prevnar®/Prevnar®) lub - DTPa-IPV/Hib (Infanrix®-IPV/Hib) <u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne: *2.,3.,4. miesiąc życia; szczepienie uzupełniające: *11. miesiąc życia.	<u>Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie:</u> populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego <u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci zdrowe - wiek 11 miesięcy - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - przebycie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego z użyciem Infanrix hexa® (3 dawki) w koadministracji ze szczepionką Prevenar lub Infanrix®-IPV/Hib (3 dawki) zgodnie z obowiązującym schematem szczepień <u>Kryteria wykluczenia:</u> - dzieci urodzone przez matki HBsAg (+) i/lub HIV (+) (4Dotyczy dzieci szczepionych Infanrix hexa® w koadministracji ze szczepionką Prevenar w ramach szczepienia pierwotnego) - ostra postać choroby przebiegająca z gorączką w czasie planowanego szczepienia <u>Liczebność populacji :</u> *ogółem: 256 * uwzględnionej w raporcie: 92 * uwzględniona w ocenie immunogenności: 92 * uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa: bd	*immunogenność w odniesieniu do 7 antygenów pneumokokowych , antygenów krztuśca i Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT)
Yüksel 2012 <u>Źródło finansowania:</u> Scientific Research Project Fund of Gazi University (numer grantu: 01/2007/93)	- liczba ośrodków: 1, Turcja - typ badania: badanie opisowe - zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i> - okres obserwacji: nd (pobranie próbek krwi do oceny immunologicznej następowalo od razu po podpisaniu zgody na udział w badaniu) - typ hipotezy: nie podano	grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję: - DTwP (Triple Antigen), OPV (Sabin Trivalent), Hib (Act-Hib) grupa uwzględniona w analizie - DTPa-IPV/PRP~T (Pentaxim®) grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję: - DTwP, OPV, Hib (1. i 2. dawka); DTPa-IPV/PRP~T 3.dawka (Pentaxim®) <u>Dawkowanie:</u> szczepienie pierwotne: 3, 4 i 5 mies. życia	<u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci urodzone w terminie (≥36 tyg.) - waga urodzeniowa ≥2,5 kg - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - dzieci które otrzymały komplet dawek szczepienia pierwotnego oraz kwalifikowały się do szczepienia uzupełniającego <u>Kryteria wykluczenia:</u> Brak <u>Liczebność populacji (szczepienie pierwotne)</u> *ogółem: 449 * uwzględnionej w analizie: 204	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: PRP-T (wskaźnik seroprotekcji, GMC/GMT)

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae typ b*

Tabela 10. Poziom przeciwciał warunkujących odporność u dzieci szczepionych szczepionką DTPa-IPV/Hib w badaniach włączonych do przeglądów wnioskodawcy

Przeciwciało	Metoda oceny	Przeгляд systematyczny#	Poziom przeciwciał	Status serologiczny
Anty-błonica	ELISA	1,3	≥ 0,1 IU/ml	seroprotekcja
	ELISA/test mikroneutralizacji na komórkach VERO ^a	2	≥ 0,1 IU/ml lub 0,016 IU/ml ^a	
Anty-tężec	ELISA	1, 2, 3	≥ 0,1 IU/ml	seroprotekcja
Anty-PRP	ELISA	1, 2, 3	≥ 0,15 µg/ml (ochrona krótkoterminowa) oraz ≥ 1 µg/ml (ochrona długoterminowa)	seroprotekcja
Anty-krztusiec	ELISA	1	≥ 5 EL. U/ml, ≥25 EL. U/ml ^b lub VR*	seroprotekcja/ seropozytywność/odpowiedź na szczepienie
		2	≥ 5 EL. U/ml lub VR*	
		3	≥ 5 EL. U/ml	seropozytywność
Anty-HBs	ELISA	1, 2	≥ 10 mIU/ml	seroprotekcja
Anty-polio typ I	Test neutralizacji	1, 2	rozcieńczenie ≥ 1:8	seroprotekcja
Anty-polio typ II	Test neutralizacji	1, 2	rozcieńczenie ≥ 1 : 8	seroprotekcja
Anty-polio typ III	Test neutralizacji	1, 2	rozcieńczenie ≥ 1:8	seroprotekcja

Objaśnienia: a - w badaniu Lim 2007 u dzieci, u których nie odnotowano występowania przeciwciał we krwi po 3 dawkach szczepienia; b - w badaniu *Whelan 2012*.

*odpowiedź immunologiczna na podanie szczepionki;

Przeglądy systematyczne:

1) Infanrix-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae typ b* u dzieci do 36 miesiąca życia.

2) Infanrix-IPV/Hib stosowany w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae typ b* u dzieci do 36 miesiąca życia.

3) Infanrix-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae typ b* stosowana w koadministracji z innymi szczepionkami (przeciwko WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu B) u dzieci do 36 miesiąca życia.

szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Tabela 11. Skład szczepionek stosowanych w badaniach włączonych do analizy

Składnik szczepionki w badaniach włączonych do poszczególnych przeglądów	Antygeny krztuśca (<i>Bordetella pertussis</i>):			Toksoid błonicy	Toksoid tężcowy	Poliowirus (inaktywowany)	Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu; PRP) - związany z toksoidem tężcowym, jako nośnikiem białkowym	Antygen powierzchniowy Hepatitis B (HBs, produkt rekombinacji)	
	Toksoid krztuścowy	Hemaglutynina włóknienkowa	Pertaktyna						
Infanrix-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b u dzieci do 36 miesiąca życia	25 µg ¹	25 µg ¹	8 µg ¹	≥ 30 IU ¹	≥ 40 IU ¹	typ 1 (szczep Mahoney) ² – 40 jednostek antygeny D typ 2 (szczep MEF-1) ² – 8 jednostek antygeny D typ 3 (szczep Saukett) ² – 32 jednostki antygeny D	10 µg 20–40 µg	-	
Infanrix-IPV/Hib stosowany w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b u dzieci do 36 miesiąca życia	25 µg ¹	25 µg ¹	8 µg ¹	≥ 30 IU ¹	≥ 40 IU ¹	typ 1 (szczep Mahoney) ² – 40 jednostek antygeny D typ 2 (szczep MEF-1) ² – 8 jednostek antygeny D typ 3 (szczep Saukett) ² – 32 jednostki antygeny D	10 µg 20–40 µg	-	
Infanrix-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b stosowana w koadministracji z innymi szczepionkami (przeciwko WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu B) u dzieci do 36 miesiąca życia	25 µg ¹	25 µg ¹	8 µg ¹	≥ 30 IU (25 LF*) ¹	≥ 40 IU (10 LF*) ¹	typ 1 (szczep Mahoney) ² – 40 jednostek antygeny D typ 2 (szczep MEF-1) ² – 8 jednostek antygeny D typ 3 (szczep Saukett) ² – 32 jednostki antygeny D	10 µg 20–40 µg	-	
Pentaxim/Pentavac w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b u dzieci do 36 miesiąca życia	25 µg ¹	25 µg ¹	-	≥ 30 IU ^{1,3}	≥ 40 IU ¹	typ 1 (szczep Mahoney) – 40 jednostek antygeny D typ 2 (szczep MEF-1) – 8 jednostek antygeny D typ 3 (szczep Saukett) – 32 jednostki antygeny D	10 µg	-	
Pentaxim/Pentavac stosowana w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b u dzieci do 36 miesiąca życia;	Kanra 2000	25 µg	25 µg	-	≥30 IU	≥40 IU	typ 1 – 40 jednostek antygeny D typ 2 – 8 jednostek antygeny D typ 3 – 32 jednostki antygeny D	10 µg 20–40 µg	5 µg
	Mallet 2000	25 µg	25 µg	-	≥20 IU	≥40 IU	typ 1 – 40 jednostek antygeny D typ 2 – 8 jednostek antygeny D typ 3 – 32 jednostki antygeny D	10 µg 20–40 µg	5 µg
	Dutta 2009, Capeding 2008, Thisyakom 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011	25 µg	25 µg	-	≥30 IU	≥40 IU	typ 1 – 40 jednostek antygeny D typ 2 – 8 jednostek antygeny D typ 3 – 32 jednostki antygeny D	10 µg 20–40 µg	10 µg

¹ Adsorbowany na uwodnionym wodorotlenku glinu(Al(OH)₃); ² Namnażany w hodowli komórkowej VERO; ³ W publikacji Lagos 1998 zamieszczono informację, iż w skład szczepionki wchodził toksoid tężcowy w ilości ≥0,30 IU; autorzy analiz wnioskodawcy uznali, iż jest to pomyłka edytorska; *limit flokulacji

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do systematycznego przeglądu badań z zastosowaniem szczepionki **Infanrix-IPV/Hib** włączono 4 kontrolowane próby kliniczne z randomizacją: *Dagan 1997*, *Halperin 1999*, *Lin 2003*, *Schmitt 2003*, które zostały ocenione na 3 punkty w skali Jadad na 5 możliwych, co oznacza iż badania te charakteryzują się średnią wiarygodnością. Autorzy powyższych badań przedstawili opis metody randomizacji oraz utratę dzieci z badania. W 2 analizowanych próbach klinicznych do alokacji pacjentów do poszczególnych grup wykorzystano komputerowo generowaną listę kodów randomizacyjnych, w pozostałych przypadkach skorzystano z tabeli liczb losowych oraz z algorytmu liczb pseudolosowych. Autorzy publikacji nie przedstawili jednak informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Wszystkie próby kliniczne były badaniami typu *open*, jednakże w badaniu *Dagan 1997* w sposób zaślepiony przeprowadzono analizę serologiczną próbek krwi.

W ww. badaniach analiza ITT nie została zachowana w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji (jedynie w badaniu *Schmitt 2003* oceniano bezpieczeństwo u wszystkich randomizowanych dzieci).

Pozostałe włączone do przeglądu badania to: badanie bez grupy kontrolnej (*Dagan 2001*) oraz badanie opisowe *Whelan 2012*, cechujące się zdecydowanie niższą wiarygodnością wewnętrzną niż badania RCT.

Do przeglądu systematycznego badań analizujących immunogenność oraz bezpieczeństwo stosowania szczepionki **Infanrix-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B** wnioskodawca włączył 3 kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (*Phua 2005*, *Lim 2007*, *Shao 2011*).

Badania *Lim 2007* oraz *Shao 2011* charakteryzowały się niską wiarygodnością (2 punkty w skali Jadad), a badanie *Phua 2005* dobrą wiarygodnością (4 punkty w skali Jadad). W badaniu *Phua 2005* zastosowano podwójne zaślepienie oraz podano opis metody losowej alokacji dzieci do poszczególnych grup (blokowa z użyciem systemu SAS).

Analizę wyników w oparciu o populację ITT przeprowadzono: w ocenie bezpieczeństwa w badaniach *Phua 2005* oraz *Lim 2007*.

Do przeglądu systematycznego badań z zastosowaniem szczepionki **Infanrix-IPV/Hib w koadministracji z innymi szczepionkami** stosowanymi w populacji dzieci do 36. miesiąca życia włączono 4 badania: *Dagan 2000*, *Dagan 2001*, *Phua 2005*, *NCT01309646* (nieopublikowane).

Badania *Phua 2005* oraz *NCT01309646* to randomizowane próby kliniczne, ocenione odpowiednio na 4 i 2 punkty w skali Jadad. W badaniu *Dagan 2001* przedstawiono wyniki dotyczące dwóch badań typu *single-arm*, natomiast badanie *Dagan 2000* to kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.

W przeglądzie systematycznym **badń z zastosowaniem szczepionki Pentaxim/Pentavac** uwzględniono łącznie 10 badań klinicznych, z czego 4 to randomizowane próby kliniczne. Badania *Carlsson 1998* i *Lagos 1998*, *Tregnaghi 2011* zostały ocenione na 3 punkty w skali Jadad, co oznacza, iż charakteryzują się średnią wiarygodnością. W badaniach tych zastosowano randomizację blokową. Natomiast badanie *Li 2011* charakteryzowało się niską wiarygodnością (2 punkty w skali Jadad). Autorzy powyższego badania nie przedstawili szczegółowego opisu metody alokacji dzieci do poszczególnych grup. W badaniach włączonych do przeglądu analiza ITT nie została zachowana w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa rozważanej interwencji.

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego dla szczepionki Pentaxim/Pentavac to badania typu *follow-up*, bez grupy porównawczej (*Mallet 2004*, *Dutta 2009*, *Thisyakorn 2010*, *Madhi 2011* oraz *Panchareon 2012*) oraz badanie obserwacyjne (*Yüksel 2012*).

W przeglądzie systematycznym **badń z zastosowaniem szczepionki Pentaxim/Pentavac w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B** uwzględniono 3 kontrolowane próby kliniczne z randomizacją: *Tregnaghi 2011*, *Mallet 2000*, *Capeding 2008*, które oceniono na 3 punkty w skali Jadad. W wymienionych badaniach analiza ITT została zachowana w ocenie bezpieczeństwa w badaniu *Tregnaghi 2011*.

Pozostałe uwzględnione w przeglądzie próby kliniczne (Madhi 2011, Kanra 2000, Dutta 2009, Thisyakorn 2010) to badania interwencyjne bez grupy kontrolnej (*single-arm*).

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy



Autorzy analizy klinicznej Wnioskodawcy nie przeprowadzili ilościowej syntezy wyników (metaanalizy), przy czym nie uzasadniono odstąpienia od jej wykonania. Wyniki zostały przedstawione w sposób jakościowy.

Ograniczenia wskazane w analizie wnioskodawcy

- Nie włączono do przeglądu systematycznego wnioskodawcy publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów czy doniesień konferencyjnych ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu badań.
- Istotnym ograniczeniem analizy jest brak porównania analizowanej szczepionki z komparatorem – PSO stosowanym w Polsce, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wysokoskojarzoną szczepionkę Infanrix®-IPV/Hib ze szczepionkami stosowanymi w ramach PSO.
- Brak możliwości (ze względu na brak adekwatnych badań) przeprowadzenia porównania analizy immunogenności oraz profilu bezpieczeństwa szczepionek Infanrix®-IPV/Hib vs Pentaxim®/Pentavac® w sposób bezpośredni, jak i w sposób pośredni. Autorzy analiz wnioskodawcy uznali za uzasadnione przeprowadzenie przeglądów systematycznych dla obu szczepionek, jednakże wnioskowanie porównujące szczepionki w oparciu o przygotowane dokumenty jest mało wiarygodne oraz obarczone licznymi ograniczeniami.
- Do przeglądu wnioskodawcy włączono poza badaniami randomizowanymi także badania obserwacyjne oraz badania typu *single-arm* oraz kontrolowane próby kliniczne bez randomizacji, których wiarygodność jest niższa niż RCT. „Powodem włączenia do analizy badań innych niż RCT była konieczność przedstawienia pełnej oceny immunogenności i bezpieczeństwa analizowanych szczepionek z uwzględnieniem wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu sformułowanych zgodnie z PICOS. Wiarygodność wewnętrzna randomizowanych badań klinicznych oceniona za pomocą skali Jadad została uznana za średnią (lub niską w przypadku jednego badania) ze względu na brak zaślepienia. Należy mieć jednak na uwadze, iż oceniane w analizie immunogenności punkty końcowe: współczynnik seroprotekcji, serokonwersji, odpowiedzi na szczepienie, GMT, GMC należą do obiektywnych, zatem informacja o otrzymanej interwencji nie skutkowałą przeszacowaniami/niedoszacowaniami uzyskanych wyników. Wiarygodność badań innych niż RCT, które zostały uwzględnione w (...) analizie została przedstawiona w sposób opisowy ze względu na brak adekwatnej skali pozwalającej na jej ocenę”.
- „Schemat szczepienia zastosowany w poszczególnych badaniach nieznacznie się różnił, należy mieć na uwadze, iż każdy z zastosowanych schematów szczepienia był zgodny z dawkowaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla danego preparatu”.
- „W dwóch badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla szczepionki Pentaxim®/Pentavac® nie podano nazwy zastosowanej szczepionki – autorzy (...) raportu

zdecydowali o włączeniu badań do analizy na podstawie przedstawionego w badaniach składu szczepionki oraz producenta preparatu”.

- „Heterogeniczność dotycząca metody oceny uzyskania seroprotekcji w odniesieniu do przeciwciał anty-PRP (ELISA, test immunoenzymatyczny, test radioimmunizacyjny) w badaniach analizujących immunogenność szczepionki Pentaxim[®]/Pentavac[®] oraz fragmentaryczność danych (np. przedstawianie w poszczególnych badaniach jedynie informacji w postaci opisowej lub jedynie w odniesieniu do jednego z analizowanych antygenów) są również ograniczeniami (...) analizy”.
- „Istotnym ograniczeniem analizy jest brak przedstawienia szczegółowych danych pochodzących z raportu PSUR traktującego o bezpieczeństwie analizowanej szczepionki”.

Dodatkowe ograniczenia według AOTM

- Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono nieopublikowane badanie *NCT01309646*, w związku z czym wnioskowanie na jego podstawie obarczone jest niepewnością.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Ocenę immunogenności autorzy włączonych badań oparli o następujące punkty końcowe: seroprotekcja oraz średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMC/GMT). Materiał badawczy stanowiły próbki krwi szczepionych, które poddano analizie pod kątem obecności przeciwciał po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib bądź DTPa-IPV//PRP~T w ramach szczepienia pierwotnego (3 dawki) i/lub uzupełniającego (1 dawka). Analizy dokonywano 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego oraz 1 miesiąc przed (bądź bezpośrednio przed w przypadku szczepionki DTPa –IPV//PRP~T) i 1 miesiąc po podaniu szczepienia uzupełniającego.

Przeglądy systematyczne dla szczepionki Infanrix-IPV/HIB

Seroprotekcja

We wszystkich włączonych do analizy badaniach, głównym ocenianym punktem końcowym był wskaźnik seroprotekcji, tj. odsetek dzieci, u których zaobserwowano poziom przeciwciał po zakończeniu całego cyklu szczepienia pierwotnego warunkujący odporność.

Ze względu na fakt, iż w przypadku krztuśca nie określono wiarygodnego poziomu przeciwciał, który gwarantowałby uzyskanie trwałej odporności wyniki przedstawiono jedynie w postaci odpowiedzi na szczepienie bądź w postaci wskaźnika seropozytywności (szczepienie pierwotne) lub dodatkowo w postaci wskaźnika seroprotekcji (szczepienie uzupełniające).

W tabeli poniżej przedstawiono wskaźniki seroprotekcji/seropozytywności oraz odpowiedź na szczepienie po zakończeniu szczepienia pierwotnego z użyciem szczepionki DTPa-IPV/Hib bądź szczepionki DTPa-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B. Tabela przedstawia także odsetek dzieci, u których stwierdzono seroprotekcję po podaniu DTPa-IPV/Hib w ramach szczepienia uzupełniającego. W przypadku badania *NCT01309646* przedstawione wyniki otrzymano w piątym miesiącu trwania badania (tj. ok. 1 miesiąca od podania ostatniej dawki, podobnie jak w pozostałych analizowanych badaniach).

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności – wskaźniki seroprotekcji/seropozytywności przed i po podaniu szczepionki DTPa-IPV-Hib podaną w ramach szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego.

Badana szczepionka	Badanie	Populacja	Anty - HBs %, (95% CI)	Anty-błonica %, (95% CI)	Anty-tężec %, (95% CI)	Anty-polio typ I %, (95% CI)	Anty-polio typ II %, (95% CI)	Anty-polio typ III %, (95% CI)	Anty-PRP %, (95% CI)		Odpowiedź na szczepienie/ seropozytywność Anty-krztusiec %, (95% CI)		
									0,15 µg/ml ¹	1,0 µg/ml ²	Anty-PT	Anty-FHA	Anty-PRN
Seroprotekcja - szczepienie pierwotne													
DTPa-IPV/Hib	<i>Dagan 1997</i>	N=92	-	99	99	100	100	100	99*	89	99 ⁶	100 ⁶	100 ⁶
	<i>Halperin 1999</i>	N=90	-	100 (94,2; 100)	100 (94,2; 100)	bd	bd	bd	96,4 (89,1; 99,1)	66,3 (55,5; 77,0)	bd		
	<i>Dagan 2001</i>	N=37	-	bd	bd	bd	bd	bd	100	92	bd		
	<i>Lin 2003</i>	N=30	-	100 (88,4; 100)	100 (88,4; 100)	100 (87,7;100)	96,4 (81,7; 99,9)	100 (87,2;100)	100 (88,4; 100)	93,3 (77,9; 99,2)	100 ⁴ (87,7; 100)	100 ⁴ (88,4; 100)	100 ⁴ (88,4; 100)
	<i>Schmitt 2003</i>	N=26	-	97	100	97	100	100	96	67	92 ³	77 ³	96 ³
	<i>Dagan 2000</i>	Grupa I	-	N=45 100	N=45 100	N=32 100	N=32 100	N=33 100	N=169 95,9	nd	N=45 100 ⁵	N=45 100 ⁵	N=45 100 ⁵
		Grupa II	-	N=18 100	N=18 100	N=22 100	N=22 100	N=22 100	N=100 98,0	nd	N=18 100 ⁵	N=18 100 ⁵	N=18 100 ⁵
	<i>NCT01309646</i>	N=213	-	100	100	bd	bd	bd	100	bd	bd	bd	100
	<i>Dagan 2001</i> ⁹	N=36	-	bd	bd	bd	bd	bd	97,2	bd	bd	bd	bd
		N=37	-	bd	bd	bd	bd	bd	94,6	bd	bd	bd	bd
	<i>Phua 2005</i>	Grupa II	-	98 (94; 100)	100 (97; 100)	100 (97; 100)	100 (97; 100)	100 (97; 100)	100 (97; 100)	bd	99 ⁵ (96; 100)	100 ⁵ (97; 100)	100 ⁵ (97; 100)
		Grupa III	-	98 (93; 100)	100 (97; 100)	100 (97; 100)	100 (97; 100)	100 (97; 100)	100 (98; 100)	bd	99 ⁵ (96; 100)	100 ⁵ (98; 100)	100 ⁵ (98; 100)
		Grupa IV	-	97 (92; 99)	100 (98; 100)	100 (97; 100)	100 (97; 100)	100 (97; 100)	100 (98; 100)	bd	100 ⁵ (98; 100)	100 ⁵ (98; 100)	100 ⁵ (98; 100)
DTPa-IPV/Hib + HBV	<i>Phua 2005</i>	N=160	94 (89; 98)	98 (94; 100)	99 (96; 100)	100 (97; 100)	100 (97; 100)	100 (97; 100)	100 (98; 100)	bd	99 ⁵ (96; 100)	100 ⁵ (98; 100)	100 ⁵ (98; 100)
	<i>Lim 2007</i>		N=66 98,5 (91,8; 100)	N=64 100	N=66 98,5	N=62 100	N=62 98,4	N=62 98,4	N=68 100	bd	N=63 96,8 ⁷	N=63 98,4 ⁷	N=64 96,9 ⁷
	<i>Shao 2011</i>	N=62	95,1 (86,3; 99,0)	100 (94,2; 100)	100 (94,2; 100)	bd	bd	bd	100 (94,2; 100)	bd	100 ⁷ (94,2; 100)	100 ⁷ (94,2; 100)	100 ⁷ (94,2; 100)

Badana szczepionka	Badanie	Populacja	Anty - HBs %, (95% CI)	Anty-błonica %, (95% CI)	Anty-tężec %, (95% CI)	Anty-polio typ I %, (95% CI)	Anty-polio typ II %, (95% CI)	Anty-polio typ III %, (95% CI)	Anty-PRP %, (95% CI)		Odpowiedź na szczepienie/ seropozytywność Anty-krztusiec %, (95% CI)			
									0,15 µg/ml ¹	1,0 µg/ml ²	Anty-PT	Anty-FHA	Anty-PRN	
Seroprotekcja - szczepienie uzupełniające														
DTPa-IPV/Hib	Halperin 1999 N=65	przed	-	49,2 (36,1; 62,3)	77,8 (65,2; 86,9)	bd	bd	bd	71,9 (59,0; 82,1)	20,3 (11,7; 32,6)	bd	bd	bd	
		po	-	100 (92,9; 100)	100 (92,8; 100)	bd	bd	bd	100 (92,9; 100)	100 (92,9; 100)	bd	bd	bd	
	Whelan 2012 N=92	przed	-	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
		po	-	bd	bd	bd	bd	bd	N=88 98,9 (93,9; 99,9)	bd	100 (96,7; 100)	100 (96,7; 100)	100 (96,7; 100)	
	Dagan 2001 N=36 ¹⁰	przed	-	-	-	-	-	-	-	86,1	bd	-	-	-
		po	-	-	-	-	-	-	-	100	bd	-	-	-
DTPa-IPV/Hib + HBV	Shao 2011	przed	93,2 (83,5; 98,1)	69,4 (56,3; 80,4)	95,2 (86,5; 99,0)	96,4 (87,7; 99,6)	100 (93,7; 100)	100 (93,5; 100)	93,5 (84,3; 98,2)	bd	53,2 ⁸ (40,1; 66,0)	100 ⁸ (94,2; 100)	96,7 ⁸ (88,5; 99,6)	
		po	98,4 (91,2; 100)	100 (94,2; 100)	100 (94,2; 100)	100 (93,8; 100)	100 (93,7; 100)	100 (93,5; 100)	100 (94,2; 100)	bd	100 ⁸ (94,2; 100)	100 ⁸ (94,2; 100)	100 ⁸ (94,2; 100)	

*W analizie wnioskodawcy obliczono na podstawie dostępnych danych.

1 - Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca krótkotrwałą ochronę;

2 - Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca długotrwałą ochronę;

3 - Odpowiedź na szczepienie w badaniu *Schmitt 2003* zdefiniowano jako co najmniej 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał w odniesieniu do wartości początkowych,

4 - Przedstawiono jako seroprotekcję.

5 - Określono jako wskaźnik seropozytywności

6 - Odpowiedź na szczepienie w badaniu *Dagan 1997* określono jako seropozytywność;

7 - Odpowiedź na szczepienie w badaniach *Lim 2007* i *Shao 2011* zdefiniowano jako pojawienie się przeciwciał ($\geq cut-off$) u seronegatywnych dzieci lub co najmniej utrzymanie poziomu przeciwciał sprzed szczepienia u dzieci seropozytywnych

8 - W badaniu *Shao 2011* odpowiedź na szczepienie uzupełniające zdefiniowano jako pojawienie się przeciwciał ($\geq cut-off$) u dzieci seronegatywnych przed fazą szczepienia uzupełniającego lub co najmniej 2-krotny wzrost poziomu przeciwciał w odniesieniu do poziomu sprzed szczepienia uzupełniającego.

9 - Przedstawiono wyniki odpowiednio dla grup szczepionych w ramach szczepienia uzupełniającego DTPa-IPV/Hib lub DTPa-IPV+Hib.

10 - Wyniki przedstawiono jedynie dla dzieci szczepionych w ramach szczepienia uzupełniającego szczepionką DTPa-IPV/Hib

Dzieci, które otrzymały trzy dawki szczepienia pierwotnego

Analiza seroprotekcji wykazała, iż zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do **błonicy** wystąpił u 97% do 100% dzieci; a w odniesieniu do **tężca** u 98,5% do 100% dzieci.

Wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do **polio typu I** wynosił 97%-100%, w odniesieniu do **polio typu II** wynosił 96,4%-100%, a w odniesieniu do **polio typu III** 98,4% - 100%.

Seroprotekcję w odniesieniu do **antygeny PRP**, w przypadku zastosowania *cut-off* na poziomie $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$, uzyskało 94,6% - 100% dzieci, natomiast u 66,3%-93,3% dzieci odnotowano stężenie przeciwciał anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$, co zdefiniowane zostało jako stężenie przeciwciał zapewniające długotrwałą ochronę.

W odniesieniu do **pertaktyny** (PRN) odsetek dzieci, które uzyskały odpowiedź na szczepienie wynosił od 96% do 100%, w przypadku **hemaglutyniny włóknkowej** (FHA): 77% do 100%, natomiast dla **toksoidu krztuścowego** (PT) mieścił się w zakresie: 92% do 100%.

Dzieci, które otrzymały szczepienie uzupełniające

Zabezpieczające stężenie przeciwciał po podaniu szczepienia uzupełniającego w odniesieniu do **błonicy** i **tężca** stwierdzono u wszystkich szczepionych dzieci. Również wszystkie szczepione dzieci uzyskały odpowiedź na szczepienie w odniesieniu do **krztuśca**. Wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do **antygeny PRP** wynosił od 98,9% do 100% dla poziomu przeciwciał $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$, dla poziomów przeciwciał $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ wynosił 100%.

Wyniki badań przedstawione w przeglądzie wnioskodawcy, w których zastosowano koadministrację Infanrix-IPV/Hib ze szczepionkami przeciwko: WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu B wskazują, iż szczepionki koadministrowane wydają się nie mieć wpływu na uzyskaną odpowiedź immunologiczną na antygeny wchodzące w skład szczepionek Infanrix-IPV/Hib.

- **GMC/GMT** (średnia geometryczna stężenia przeciwciał/średnia geometryczna miana przeciwciał)

Poniżej zestawiono w formie tabeli wartości GMC/GMT w odpowiedzi na każdy z analizowanych komponentów (antygenów) szczepionki we włączonych badaniach, analizowane 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego, a także przed oraz po podaniu dawki uzupełniającej DTPa-IPV-Hib.

Tabela 13. GMC/GMT(średnia geometryczna stężenia przeciwciał/średnia geometryczna miana przeciwciał) po podaniu 3 dawek szczepionki DTPa-IPV-Hib w schemacie szczepienia pierwotnego przed i po podaniu dawki uzupełniającej.

Szczepionka	Badanie	Populacja	Anty-HBs [mIU/ml] (95% CI)	Anty-błonica [IU/ml] (95% CI)	Anty-tężec [IU/ml] (95% CI)	Anty-polio typ I (95% CI)	Anty-polio typ II (95% CI)	Anty-polio typ III (95% CI)	Rodzaj przeciwciał Anty-krztusiec (95% CI)			Anty-PRP [µg/ml] (95% CI)	
									Anty-PT [EU/ml]	Anty-FHA [EU/ml]	Anty-PRN [EU/ml]		
GMC/GMT po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego													
DTPa-IPV/Hib	<i>Dagan 1997</i>	N=92	-	1,24 (1,02; 1,52)	2,12 (1,8; 2,51)	bd ¹	bd ¹	bd ¹	57,4	148,5	156,8	5,06 (3,9; 6,57)	
	<i>Halperin 1999</i>	N=90	-	1,82 (1,46; 2,26)	2,37 (1,98; 2,84)	156 (115; 213)	188 (134; 265)	438 (325; 589)	54,1 (44,3; 66,1)	181 (152; 216)	145 (118; 178)	1,57 (1,18; 2,10)	
	<i>Dagan 2001</i>	N=37	-	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5,10 (3,42; 7,59)	
	<i>Lin 2003</i>	N=30	-	3,075 (2,363; 4,002)	4,465 (3,605; 5,531)	663,6 (435,7; 1010,7)	524,9 (311,0; 885,9)	1132,5 (694,5; 1846,8)	85,0 (65,5; 110,3)	363,5 (299,8; 440,7)	252,6 (198,9; 320,8)	8,445 (5,32; 13,405)	
	<i>Schmitt 2003</i>	N=26	-	0,61 (0,49; 0,77)	4,44 (3,6; 5,47)	289,25 (195,8; 427,4)	281,96 (197,0; 403,5)	682,27 (569,7; 817,1)	44,28 (36,99; 53,0)	67,47 (55,67; 81,77)	236,32 (196,7; 283,9)	1,94 (1,42; 2,66)	
	<i>Dagan 2000</i>	Grupa I	-	2,16 (1,64; 2,84)	N=45 2,87 (2,36; 3,48)	N=32 1056,87 (619,00; 1804,46)	N=32 723,15 (422,59; 1237,49)	N=33 3246,69 (2360,38; 4465,80)	N=45 53,66 (43,64; 65,97)	N=45 206,66 (169,16; 252,47)	N=45 287,49 (225,20; 367,02)	N=169 3,09 (2,50; 3,81)	
		Grupa II	-	1,54 (0,95; 2,48)	N=18 3,23 (2,23; 4,67)	N=22 1089,62 (572,20; 2074,93)	N=22 1160,87 (643,96; 2092,70)	N=22 3228,47 (1886,86; 1468,93)	N=18 60,26 (46,45; 78,17)	N=18 215,15 (135,54; 341,51)	N=18 221,76 (130,34; 377,32)	N=100 2,18 (1,45; 2,88)	
	<i>NCT01309646</i>	N=213	-	8,096 (7,520; 8,717)	10,259 (9,654; 10,902)	bd ³	bd ³	bd ³	bd ³	bd ³	bd ³	125,8 (116,0; 136,5)	8,456 (7,283; 9,819)
	<i>Dagan 2001</i> ²	N=36	-	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2,86 (1,77; 4,63)
		N=37	-	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	2,81 (1,66; 4,84)
GMC/GMT po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa-IPV/Hib i HBV w schemacie szczepienia pierwotnego													
DTPa-IPV/Hib + HBV	<i>Phua 2005</i>	N=160	688,85	bd ¹	bd ¹	bd ¹	bd ¹	bd ¹	bd ¹	bd ¹	bd ¹	5,819	

Szczepionka	Badanie	Populacja	Anty-HBs [mIU/ml] (95% CI)	Anty-błonica [IU/ml] (95% CI)	Anty-tężec [IU/ml] (95% CI)	Anty-polio typ I (95% CI)	Anty-polio typ II (95% CI)	Anty-polio typ III (95% CI)	Rodzaj przeciwciał Anty-krztusiec (95% CI)			Anty-PRP [µg/ml] (95% CI)	
									Anty-PT [EU/ml]	Anty-FHA [EU/ml]	Anty-PRN [EU/ml]		
	Lim 2007		N=66 938,1 (606,6; 1450,7)	N=64 1,2 (0,9; 1,5)	N=66 3,8 (3,1; 4,7)	N=62 696,3 (537,2; 902,5)	N=62 423,5 (318,8; 562,5)	N=62 1138,8 (829,1; 1564,1)	N=63 38,1 (31,4; 46,3)	N=63 85,6 (24,8; 98,1)	N=64 175,0 (144,1; 212,4)	N=68 6,6 (5,3; 8,2)	
	Shao 2011	N=62	928,0 (543,2; 1585,3)	2,919 (2,447; 3,482)	4,623 (4,005; 5,337)	bd	bd	bd	73,9 (64,4; 84,9)	364,7 (314,8; 422,5)	221,1 (190,9; 256,0)	5,136 (3,912; 6,745)	
GMC/GMT przed i po podaniu dawki uzupełniającej DTPa- IPV/Hib													
DTPa-IPV/Hib	Halperin 1999 N = 90	przed	-	0,11 (0,09; 0,14)	0,18 (0,14; 0,22)	41,0 (24,8; 67,7)	45,8 (26,9; 78,1)	84,3 (58,1; 122)	5,6 (4,4; 7,1)	27,3 (20,3; 36,8)	18,7 (14,3; 24,5)	0,32 (0,24; 0,44)	
		po	-	5,28 (4,24; 6,58)	7,11 (5,79; 8,74)	2,289 1,559; 3,361)	2,384 (1,581; 3,593)	3,849 (2,869; 5,164)	113 (91,4; 139)	609 (508; 729)	785 (619; 995)	32,9 (24,1; 44,9)	
	Whelan 2012 N=92	przed	-	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
		po	-	bd	bd	bd	bd	bd	134 (118,7; 151,4)	422,0 (367,1; 485,0)	410,1 (343,7; 489,2)	9,8 (7,0; 13,9)	
	Dagan 2001	przed	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,59 (0,37; 0,94)
		po	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	21,09 (13,5; 32,94)
GMC/GMT przed i 1 miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej DTPa- IPV/Hib i HBV													
DTPa-IPV/Hib + HBV	Shao 2011 N=62	przed	206 (132,0; 323,3)	0,168 (0,132; 0,214)	0,437 (0,345; 0,552)	80,9 (54,5; 119,9)	148,1 (100,3; 218,5)	227,1 (163,9; 314,7)	5,0 (4,2; 6,1)	43,7 (35,0; 54,7)	24,8 (19,6; 31,4)	0,912 (0,666; 1,250)	
		po	5271,3 (3401,5; 8169,1)	7,717 (6,326; 9,413)	15,495 (13,265; 18,099)	1691,5 (1311,5; 2181,6)	2413,3 (1926,4; 3023,2)	3326,9 (2662,6; 4157,0)	89,2 (73,5; 108,4)	594,4 (517,3; 683,1)	712,3 (584,9; 867,5)	37,368 (27;594; 50,606)	

1 - sposób przedstawienia wyników w badaniu (wykres) uniemożliwia przedstawienie konkretnych wartości liczbowych; 2 - przedstawiono wyniki odpowiednio dla grup szczepionych w ramach szczepienia uzupełniającego DTPa-IPV/Hib lub DTPa-IPV+H b; 3- uzyskane w badaniu wyniki nie zostały zamieszczone na stronie www.clinicaltrials.gov.

Seroprotekcja - Pentaxim/Pentavac

Z uwagi na obszerność danych przedstawionych przez Wnioskodawcę w ramach przeglądów systematycznych dla szczepionki Pentaxim/Pentavac, w niniejszym raporcie nie zaprezentowano zestawienia tabelarycznego wyników pokazanych w ramach analizy wnioskodawcy, a jedynie przedstawiono ich streszczenie.

Przegląd systematyczny dla szczepionki Pentaxim/Pentavac

Analiza seroprotekcji wykazała, iż zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do błonicy, tężca, polio typu I oraz typu II stwierdzono u wszystkich dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu (Carlsson 1998, Lagos 1998, Li 2011, Yüksel 2012). Zabezpieczający poziom przeciwciał dla polio typu III odnotowano u 99,6% (Li 2011 – grupa B) – 100% (Li 2011 - grupa A, Lagos 1998) dzieci.

W odniesieniu do antygenu PRP 91,2-99,3% dzieci uzyskało seroprotekcję w przypadku założenia *cut-off* na poziomie $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$, natomiast u 44,6% (Yüksel 2012) - 97,1% (Lagos 1998) dzieci odnotowano stężenie przeciwciał zapewniające długotrwałą ochronę (anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$).

W odniesieniu do toksoidu krztuścowego odsetek dzieci, u których uzyskano serokonwersję (zdefiniowaną, jako przynajmniej 4-krotny wzrost poziomu przeciwciał po szczepieniu) wynosił 92,4% (Lagos 1998) do 100% (Carlsson 1998, Li 2011 - szczepienie pierwotne i uzupełniające), natomiast w przypadku hemaglutyniny włóknikowej: 93,9% (Lagos 1998) do 99,6% (Li 2011).

Zabezpieczające stężenie przeciwciał po podaniu szczepienia uzupełniającego w odniesieniu do błonicy (poziom odcięcia: $\geq 0,01$ $\mu\text{g/ml}$), tężca, polio typu I, II, III stwierdzono u wszystkich szczepionych dzieci. Wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do antygenu PRP (przy poziomie odcięcia wynoszącym $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$) wynosił 99,1-100%, podczas gdy wskaźnik odpowiedzi na szczepienie (mierzonej jako ≥ 4 krotny wzrost ilości przeciwciał po szczepieniu w porównaniu do wartości sprzed immunizacji) w odniesieniu do antygenów krztuśca wahał się do 85,5% do 100%, w zależności od jego rodzaju (FHA, PT).

Przegląd systematyczny dla szczepionki Pentaxim/Pentavac w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu b

Wskaźniki seroprotekcji u dzieci, które przyjęły trzy dawki szczepienia pierwotnego dla antygenów błonicy, polio typu I, II, WZW typu B mieściły się w zakresie: 96,2% - 100% we wszystkich analizowanych badaniach (Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011). U wszystkich dzieci odnotowano zabezpieczający poziom przeciwciał anty-tężec oraz anty-polio typu III. Poziom przeciwciał dla antygenu Hib (PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$) uzyskało 98% (Kanra 200) – 99% (Capeding 2008) dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu.

W odniesieniu do antygenów krztuśca wskaźnik odpowiedzi na szczepienie wynosił 92,9% (Tregnaghi 2011) - 98,9% (Kanra 2000) dla toksoidu krztuścowego oraz 83,9% (Madhi 2011) - 95,9% (Kanra 2000) w przypadku hemaglutyniny włóknikowej.

Wyniki badań przedstawione w przeglądach wnioskodawcy, wskazują, iż szczepionki koadministrowane wydają się nie mieć wpływu na uzyskaną odpowiedź immunologiczną na antygeny wchodzące w skład szczepionki Pentaxim/Pentavac.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Ogólna charakterystyka bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix-IPV/Hib na podstawie ChPL Infanrix-IPV/Hib

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Infanrix-IPV/Hib do najczęściej występujących działań niepożądanych tej szczepionki należy zaliczyć: utratę łaknienia, rozdrażnienie, nietypowy płacz, niepokój, senność, odczyny w miejscu podania takie jak ból i zaczerwienienie, zlokalizowany obrzęk w miejscu podania (≤ 50 mm) oraz gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$.

Ponadto z uwagi na zawartość składnika DTPa, po podaniu szczepionki uzupełniającej obserwuje się zwiększoną reaktogenność w miejscu podania oraz występowanie gorączki względem nasilenia ich po szczepieniu pierwotnym.

Po wprowadzeniu szczepionki do obrotu raportowano również przypadki: bezdechu (u bardzo niedojrzałych wcześniaków urodzonych ≤ 28 . tygodnia ciąży), trombocytopenii (zgłaszane po szczepionkach przeciwbłonicych i przeciw tężcowym), reakcji alergicznych w tym reakcji anafilaktycznych i anafilaktoidalnych, drgawek (z gorączką lub bez gorączki), zapaści lub stanu podobnego do wstrząsu (epizod hipotensyjno – hiporeaktywny), obrzęku naczyniowo-nerwowego, czy też obrzęku całej kończyny (ustępujące samoistnie po średnio 4 dniach), w którą podano szczepionkę, jak również pęcherzyków w miejscu podania.

Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych, wykonanych przez autorów AW, dla szczepionki Infanrix-IPV/Hib

W analizie wnioskodawcy analizę profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Infanrix-IPV/Hib przeprowadzono w oparciu o następujące badania, włączone w trzech przeglądach systematycznych:

- INFANRIX-IPV/Hib – 4 badania: *Dagan 1997, Halperin 1999, Lin 2003* oraz *Schmitt 2003*;
- INFANRIX-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B – 3 badania: *Phua 2005; Lim 2007* oraz *Shao 2011*;
- INFANRIX-IPV/Hib w koadministracji z innymi szczepionkami, w tym przeciwko WZW typu A – 3 badania: *Dagan 2000, Phua 2005* oraz *NCT01309646*.

Ponadto wnioskodawca przedstawił również wyniki dla bezpieczeństwa stosowania szczepionki PENTAXIM/PENTAVAC, która została wybrana przez autorów analizy klinicznej za komparator dla ocenianego produktu leczniczego. Należy podkreślić, iż powyższy komparator charakteryzuje się bardzo zbliżonym składem do wnioskowanej szczepionki.

W poniższym opracowaniu szczegółowo przedstawiono wyniki, otrzymane dla szczepionki INFANRIX-IPV/Hib oraz ograniczono się jedynie do podsumowania wyników otrzymanych dla szczepionki wybranej jako komparator.

W tabeli poniżej przedstawiono definicje niektórych punktów końcowych, przyjętych w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądów systematycznych wykonanych przez autorów AKL dla wnioskowanej szczepionki. Natomiast w kolejnych tabelach przedstawiono zestawienie częstości występowania, raportowanych w poszczególnych badaniach, niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP).

Tabela 14. Definicje odczynów poszczepiennych w 3. stopniu nasilenia, przyjęte w poszczególnych badaniach, włączonych do przeglądów systematycznych dotyczących szczepionki Infanrix-IPV/Hib

Badana szczepionka	Badania	Zaczerwienienie oraz obrzęk	Gorączka	Ból	Drażliwość	Senność	Utrata apetytu	Wymioty	Biegunka
		zaczerwienienie o rzeczywistej średnicy > 20 mm w miejscu iniekcji z towarzyszącym obrzękiem	temperatura ciała > 39°C	placz w momencie poruszania kończyną/ samoistny ból	rozdrażnienie objawiające się niepoohamowanym płaczem oraz zaburzające normalną aktywność dziecka	senność zaburzająca normalną aktywność dziecka	nieprzyjmowanie żadnych posiłków przez dziecko (utrata normalnej aktywności)	≥3 epizody/dzień	≥6 stolców luźniejszych niż zazwyczaj/dzień
DTPa-IPV/Hib	Dagan 1997	+	≥39,5°C	- ²	- ²	-	- ²	nd	nd
	Halperin 1999	+ ¹	+ ¹	- ²	- ²	-	- ²	nd	nd
	Lin 2003	+	≥39,5°C	-	-	-	-	nd	nd
	Schmitt 2003	-	-	-	-	-	-	nd	nd
DTPa-IPV/Hib + HBV	Phua 2005	-	≥39,5°C ¹	-	-	-	-	+	+
	Lim 2007	+	+	+	+	+	+	nd	nd
	Shao 2011	+	+	+	+	+	+	nd	nd
DTPa-IPV/Hib + inne szczepionki*	Dagan 2000	+	+	+	nd	- ²	- ²	- ²	- ²
	Phua 2005	-	+ ¹	-	nd	nd	nd	+ ¹	+ ¹
	NCT01309646	-	-	-	-	-	-	-	-

¹ Zdefiniowano w badaniu jako „severe”.

² Zdefiniowane jako odczyny poszczepienne w 3. stopniu nasilenia (lub określone jako poważne) uniemożliwiające normalną aktywność dziecka

* Badano szczepionkę DTPa-IPV/Hib w koadministracji z innymi szczepionkami, tj.: przeciwko WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu B

Tabela 15. Spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne, występujące po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib w/bez koadministracji innych szczepionek, w tym przeciwko WZW typu B

Badana szczepionka	Badanie	Populacja	Miejscowe NOP					
			Ból, n(%)		Zaczerwienienie/ rumień, n(%)		Obrzęk, n(%)	
			ogółem	3. stopnia	ogółem	3. stopnia	ogółem	3. stopnia
NOP związane z podaniem szczepionki DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego								
DTPa-IPV/Hib	Halperin 1999	I dawka N=90	10*(11,1)	2*(2,2)	13*(14,4)	2*(2,2)	12*(13,3)	3*(3,3)
		II dawka N=88	4*(4,5)	0 (0,0)	13*(14,8)	0 (0,0)	7*(8,0)	0 (0,0)
		III dawka N=86	6*(7,0)	0 (0,0)	9*(10,5)	0 (0,0)	7*(8,1)	0 (0,0)
	Dagan 1997 ²	N=286 ¹	15	0	9	1,7	9	2,4
	Li 2003 ²	N=30	22,2 (14,1; 32,2)	1,1 (0,0; 6,0)	20,0 (12,3; 29,8)	0,0 (0,0; 4,0)	11,1 (5,5; 19,5)	0,0 (0,0; 4,0)
DTPa-IPV/Hib +HBV	Lim 2007	I dawka N=75	bd	bd	bd	bd	bd	bd
		II dawka N=75	bd	bd	bd	bd	bd	bd
		III dawka N=75	10 (13,3)	0 (0)	12 (16,0)	0 (0)	5 (6,7)	0 (0)
	Shao 2011 ³	I dawka N=63	31*(49,2)	0 (0)	21*(33,3)	4*(6,3)	21*(33,3)	3*(4,8)
		II dawka N=63	18*(28,6)	1*(1,6)	20*(31,7)	2*(3,2)	17*(27,0)	1*(1,6)
		III dawka N=63	20*(31,7)	0 (0)	24*(38,1)	0 (0)	17*(27,0)	0 (0)
DTPa-IPV/Hib + koadministracja innych szczepionek	Dagan 2000 ⁴	Grupa A	17,3*	1,1*	8,9*	0,3*	10,5*	0,5*
		Grupa B	14,7*	1,0	14,1*	1,2*	12,8*	0,7*
	NCT01309646	N=224	143 (63,8)*	bd	177 (79,0)*	bd	130 (58,0)	bd
NOP związane z podaniem szczepionki DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia uzupełniającego								
DTPa-IPV/Hib	Halperin 1999	I dawka N=90	30*(46,2)	1*(1,5)	37*(56,9)	22*(33,8)	25*(38,5)	14*(21,5)
DTPa-IPV/Hib +HBV	Shao 2011	N=62	33*(53,2)	5*(8,1)	30*(48,4)	5*(8,1)	33*(53,2)	7*(11,3)

* Obliczone przez autorów AKL na podstawie danych, dostępnych w badaniu pierwotnym.

¹ Łączna liczba zgłoszeń w trakcie szczepienia pierwotnego² Wynik w postaci odsetka zgłoszeń wraz z 95% przedziałem ufności (dotyczy badania *Lin 2003*).³ W badaniu *Shao 2011* w ramach drugiej dawki podawano jedynie szczepionkę DTPa-IPV/Hib.⁴ Wynik w postaci odsetka wszystkich zgłoszeń, gdyż zgodnie z informacją autorów AKL: brak informacji dotyczącej łącznej liczby zgłoszeń po przyjęciu szczepionki Infanrix-IPV/Hib w ramach szczepienia pierwotnego. Podano jedynie łączną liczbę zgłoszeń dot. obu podanych szczepionek

Tabela 16. Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, występujące po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib w/bez koadministracji innych szczepionek, w tym przeciwko WZW typu B

Badana szczepionka	Badanie	Populacja	Uogólnione NOP															
			Gorączka, n(%)		Utrata apetytu, n(%)		Niepokój, n(%)		Płacz, n(%)		Drażliwość, n(%)		Senność, n(%)		Wymioty, n(%)		Biegunka, n(%)	
			ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.
NOP związane z podaniem szczepionki DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego																		
DTPa-IPV/Hib	Halperin 1999	I dawka N=90	5* (5,6)	0 (0,0)	22* (24,4)	0 (0,0)	37* (41,1)	1* (1,1)	15* (16,7)	0 (0,0)					7* (7,8)		18* (20,0)	
		II dawka N=88	11* (12,5)	0 (0,0)	19* (21,6)	1*(1,1)	40* (45,5)	1* (1,1)	20* (22,7)	0 (0,0)	bd	bd	bd	bd	11* (12,5)	bd	12* (13,6)	bd
		III dawka N=86	11* (12,8)	0 (0,0)	7*(8,1)	0 (0,0)	31* (36,0)	1* (1,2)	8* (9,3)	1* (1,2)					4* (4,7)		4* (4,7)	
	Dagan 1997 ²	N=286 ¹	22	1,4	15	0,7	28	0,3	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	Li 2003 ²	N=30	6,7 (2,5; 13,9)	0,0 (0,0; 4,0)	31,1 (21,8; 41,7)	0,02 (0,0; 4,0)	bd	bd	bd	bd	38,9 (28,8; 49,7)	1,1 (0,0; 6,0)	36,7 (26,8; 47,5)	0,0 (0,0; 4,0)	bd	bd	bd	bd
	Schmitt 2003 ²	I dawka N=113	29,9	4,8	11,9						25,7		30,9					
II dawka N=113		28,2	1,9	6,6	bd	bd	bd	bd	bd	25,2	bd	23,4	bd	bd	bd	bd	bd	
III dawka N=113		23,1	1,0	9,3						19,6		13,2						
DTPa-IPV/Hib +HBV	Lim 2007	I dawka N=75	bd	bd	bd	bd					bd	bd	bd	bd				
		II dawka N=75					bd	bd	bd	bd					bd	bd	bd	
		III dawka N=75	9 (12)	1 (1,3)	14 (18,7)	0 (0)					19 (25,3)	1 (1,3)	15 (20)	0 (0)				
	Shao 2011 ³	I dawka N=63	20* (31,7)	0 (0)	34* (54,0)	0 (0)					36* (57,1)	0 (0)	45* (71,4)	2*(3,2)				
		II dawka N=63	22* (34,9)	1*(1,6)	27* (42,9)	1*(1,6)	bd	bd	bd	bd	33* (52,4)	3*(4,8)	24* (38,1)	0 (0)	bd	bd	bd	
III dawka N=63		16* (25,4)	1*(1,6)	25* (39,7)	0 (0)					33* (52,4)	1*(1,6)	20* (31,7)	0 (0)					
Phua	I dawka	183*	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	39*(6)	7*(1)	13*(2)	0 (0)	

Badana szczepionka	Badanie	Populacja	Uogólnione NOP																	
			Gorączka, n(%)		Utrata apetytu, n(%)		Niepokój, n(%)		Płacz, n(%)		Drażliwość, n(%)		Senność, n(%)		Wymioty, n(%)		Biegunka, n(%)			
			ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.		
	2005	N=642	(28)																	
		II dawka N=653	186* (29)	6*(1)											26*(4)	6*(1)	6*(1)	0 (0)		
DTPa-IPV/Hib + koadministracja innych szczepionek	Dagan 2000 ^s	Grupa A	16,3	1,8	18,6	2,6			28,3	2,6			bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
		Grupa B	20,3	1,4	19,6	1,0	bd	bd	28,6	2,4	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	
	NCT013 09646	N=224	83* (37,1)	bd	120* (53,6)	bd	bd	bd	bd	bd	181* (80,8)	bd	153* (68,3)	bd	bd	bd	bd	bd		
	Phua 2005	Gr. I	I dawka N=510	30 (5,9)*	0 ⁴ (0)											5 (0,98)*	1 (0,2)*	1 (0,2)*	0 (0)	
			II dawka N=501	32 (6,4)*	0 ⁴ (0)											4 (0,8)*	1 (0,2)*	2 (0,4)*	0 (0)	
		Gr. II	I dawka N=648	28 (4,3)*	1 ⁴ (0,15)*	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	5 (0,80)*	2 (0,31)*	1 (0,15)*	1 (0,15)*
			II dawka N=639	32 (5,0)*	1 ⁴ (0,16)*												5 (0,78)*	1 (0,15)*	1 (0,15)*	0 (0)
		Gr. III	I dawka N=653	25 (3,8)*	1 ⁴ (0,15)*												7 (1,1)*	1 (0,15)*	3 (0,46)*	1 (0,15)*
			II dawka N=639	27 (4,2)*	0 ⁴ (0)												4 (0,63)*	0 (0)	2 (0,31)*	1 (0,16)*
	NOP związane z podaniem szczepionki DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia uzupełniającego																			
DTPa-IPV/Hib	Halperin 1999	I dawka N=90	51* (31,3)	4* (2,4)	bd	1* (0,6)	bd	bd	bd	bd	63* (38,6)	3* (1,8)	64* (39,2)	2* (1,2)	bd	bd	bd	bd		

Badana szczepionka	Badanie	Populacja	Uogólnione NOP															
			Gorączka, n(%)		Utrata apetytu, n(%)		Niepokój, n(%)		Płacz, n(%)		Drażliwość, n(%)		Senność, n(%)		Wymioty, n(%)		Biegunka, n(%)	
			ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.	ogółem	3. st.
DTPa-IPV/Hib +HBV	Shao 2011	N=62	19* (30,6)	0 (0)	27* (43,5)	2* (3,2)	bd	bd	bd	bd	30* (48,4)	2* (3,2)	21* (33,9)	0 (0)	bd	bd	bd	bd

* Obliczone przez autorów AKL na podstawie danych, dostępnych w badaniu pierwotnym.

¹ Łączna liczba zgłoszeń w trakcie szczepienia pierwotnego.

² Wyniki w postaci odsetków szczepionych dzieci, nie było możliwe obliczenie liczby dzieci, ze względu na fakt, iż liczebność populacji dla której oceniano bezpieczeństwo różniła się dla poszczególnych odczynów.

³ W badaniu *Shao 2011* w ramach drugiej dawki podawano jedynie szczepionkę DTPa-IPV/Hib.

⁴ W badaniu określono jako ciężkie.

⁵ Dane przedstawiono jako odsetki wszystkich zgłoszeń niepożądanych odczynów poszczepiennych, ponadto NOP: utrata apetytu była określona w badaniu *Dagan 2000* jako „anoreksja”.

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W siedmiu badaniach analizowano częstość występowania następujących miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych: bólu, zaczerwienienia oraz obrzęku w miejscu iniekcji. We wszystkich badaniach najczęściej występowało zaczerwienienie, bądź rumień w miejscu podania szczepionki [w zakresie odsetka szczepionych dzieci: 10,5% (po III dawce szczepienia podstawowego w badaniu *Halperin 1999*) - 79,0% (badanie *NCT01309646*)]. Również ból był obserwowany bardzo często [zakres od 4,5% (po II dawce) szczepienia podstawowego w badaniu *Halperin 1999*) do 63,8% (badanie *NCT01309646*)]. We wszystkich badaniach, w których podano częstość występowania miejscowych NOP w 3. stopniu nasilenia wykazano, iż występowały one bardzo rzadko u poniżej 7% dzieci w czasie szczepienia podstawowego.

Natomiast częstość występowania miejscowych NOP po szczepieniu uzupełniającym dla wszystkich, obserwowanych w tych samych badaniach, reakcji była wyższa niż po szczepieniach pierwotnych: bardzo często raportowano zaczerwienienie (w badaniu *Halperin 1999* u 56,9% dzieci, w tym u 33,8% dzieci w 3. stopniu nasilenia) oraz ból i obrzęk (w badaniu *Shao 2011* odpowiednio: 53,2% w tym 8,1% w 3. stopniu nasilenia oraz również 53,2%, w tym 11,3% w 3. stopniu nasilenia).

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne

Do uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych analizowanych we włączonych 10-ciu badaniach należały: gorączka, drażliwość, senność, utrata apetytu, niepokój, płacz, wymioty oraz biegunka. Spośród powyższych najczęściej raportowano:

- niepokój (w zakresie odsetków szczepionych dzieci od 28,0% w badaniu *Dagan 1997* do 45,5% w badaniu *Halperin 1999*)
- drażliwość (w zakresie odsetków szczepionych dzieci od 19,6% dla trzeciej dawki szczepienia podstawowego w badaniu *Schmitt 2003* do 80,8% w badaniu *NCT01309646*);
- senność (w zakresie odsetków szczepionych dzieci od 13,2% dla trzeciej dawki szczepienia podstawowego w badaniu *Schmitt 2003* do 71,4% dla pierwszej dawki w badaniu *Shao 2011*);
- utrata apetytu (w zakresie odsetków szczepionych dzieci od 6,6% dla drugiej dawki szczepienia podstawowego w badaniu *Schmitt 2003* do 54,0% dla pierwszej dawki w badaniu *Shao 2011*);
- gorączka (w zakresie odsetków szczepionych dzieci od 3,8% dla I dawki szczepienia podstawowego w 3. grupie w badaniu *Phua 2005* do 37,1% w badaniu *NCT01309646*).

Natomiast należy podkreślić, iż uogólnione NOP w 3. stopniu nasilenia występowały bardzo rzadko (we wszystkich badaniach u poniżej 5% szczepionych dzieci).

Ponadto wykazano, iż częstość występowania uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych była również stosunkowo wysoka po szczepieniu uzupełniającym (w odniesieniu do wszystkich, obserwowanych po tej dawce szczepionki, zdarzeń niepożądanych w badaniach *Halperin 1999* oraz *Shao 2011*). Otóż odsetek dzieci, u których obserwowano gorączkę po dawce uzupełniającej szczepionki w obu tych badaniach wynosiła ok. 31%, zaś drażliwość wystąpiła u odpowiednio 39% oraz 48% dzieci, zaś senność u kolejno: 39% i 34%. Również po tej dawce szczepionek uogólnione NOP w 3. stopniu nasilenia występowały bardzo rzadko (odsetek dzieci nie przekroczył 3,5%).

Poza wymienionymi powyżej niepożądanymi odczynami poszczepiennymi w wybranych badaniach podawano również łączną liczbę wszystkich raportowanych NOP, liczbę ciężkich odczynów poszczepiennych oraz niespodziewanych NOP. Wyniki te zostały opisane poniżej.

Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem

Zgodnie z treścią badania *Halperin 1999*, niepożądane odczyny poszczepienne ogółem występowały z podobną częstością po kolejnych dawkach w ramach szczepienia podstawowego szczepionką (odpowiednio: po I dawce u 71,1% dzieci, po II dawce u 70,5%, a po III dawce u 61,6%). Natomiast występowały one u znacznej większości dzieci po podaniu szczepienia uzupełniającego. W odniesieniu do szczepienia podstawowego znacznie częściej zgłaszano uogólnione NOP [w zakresie od 55,8% (po III dawce) - 66,7% (po I dawce)] niżeli miejscowe odczyny [zakres: 16,3% (po III dawce)-21,1% (po I dawce)]. Natomiast po szczepionce uzupełniającej obserwowano porównywalne odsetki obu typów NOP: 72,3% (odczyny miejscowe) i 78,5% (odczyny uogólnione).

Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne

Niemal we wszystkich włączonych badaniach obserwowano niewielki odsetek ciężkich NOP. Jedynie w badaniu *NCT01309646*, którego wyniki nie zostały opublikowane, zareportowano 25 (11,2%) takich zdarzeń, natomiast w pozostałych badaniach odsetek ten nie przekraczał 10% (kolejny największy odsetek ciężkich NOP zaobserwowano w badaniu *Phua 2005*, w którym w jednej z badanych grup wystąpiło 58 (8,9%) ciężkich NOP). Ponadto jedynie w powyższym badaniu wystąpiły zgony, jednakże nie wykazano związku pomiędzy nimi a podawanymi w tym badaniu szczepionkami.

Natomiast tylko w badaniu *Dagan 1997*, w którym zgłoszono 3 takie przypadki (2 w czasie cyklu szczepienia pierwotnego oraz 1 po podaniu dawki uzupełniającej), stwierdzono jeden przypadek ciężkich NOP, związanych z przyjęciem szczepionki [swędząca wysypka na twarzy i z przodu uszu oraz na rękach, razem ze współistniejącą gorączką (temperatura powyżej 38,5°C)]. Wszystkie występujące w tym badaniu ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne ustąpiły bez następstw i bez poważniejszych interwencji medycznych.

Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne

W czterech z włączonych badań raportowano także niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne. Odsetek tych zdarzeń sięgał nawet 60,0%, [badanie *Lim 2007*: 43 (57,3%), badanie *NCT01309646*: 131 (58,5%)], przy czym jedynie w badaniu *Lim 2007* oraz *Shao 2011*, stwierdzono, iż część z niespodziewanych NOP, była związana z podanym szczepieniem [odpowiednio: 1 (2,3%) oraz 5 (7,1%)].

Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie przeglądów systematycznych, wykonanych przez autorów AW, dla szczepionki Pentaxim/Pentavac

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

We włączonych badaniach oceniano następujące miejscowe NOP: ból, zaczerwienienie/rumień, obrzęk, stwardnienie skóry. Stwierdzono, iż po szczepieniach pierwotnych najczęściej występowały: ból [w zakresie od 34,5% (po III dawce) -44,2% (po I dawce) szczepionych dzieci w badaniu *Tregnaghi 2011*] oraz zaczerwienienie bądź rumień w miejscu iniekcji [28,5% (po I dawce) -37,8% (po III dawce) szczepionych dzieci w badaniu *Tregnaghi 2011*]. Również w odniesieniu do odsetka iniekcji, po których wystąpiły poszczególne miejscowe NOP najczęściej występowały ból oraz zaczerwienienie lub rumień w miejscu wstrzyknięcia, a ich częstość była znacznie większa po szczepieniu uzupełniającym niżeli w szczepieniach, podanych w ramach schematu szczepienia podstawowego. Ból obserwowano bowiem po od 21,7% w badaniu *Dutta 2009* do 60,6% w badaniu *Madhi 2011* wstrzyknięć dawki uzupełniającej, zaś zaczerwienienie bądź rumień w miejscu iniekcji w przypadku od 8,7% w badaniu *Dutta 2009* do 41,7% iniekcji w badaniu *Tregnaghi 2011*.

Ponadto wykazano, iż częstość występowania NOP nieznacznie rosła wraz z kolejnymi dawkami szczepienia (na podstawie wyników badania *Mallet 2000* oraz *Carlsson 1998*, w którym np. obrzęk wystąpił u 3,4% dzieci po 1. szczepieniu, a po szczepieniu uzupełniającym już u 10,3% szczepionych dzieci).

Ponadto na podstawie włączonych badań wykazano, że miejscowe NOP w 3. stopniu nasilenia występowały bardzo rzadko, nie przekraczając odsetka równego 11% szczepionych dzieci w przypadku szczepienia podstawowego oraz 17% iniekcji w przypadku szczepienia uzupełniającego.

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne

Jako uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne zakwalifikowano i obserwowano w badaniach: gorączkę, drażliwość, płacz, bezsenność, senność, utratę apetytu, wymioty oraz biegunkę.

Spośród powyższych po szczepieniach pierwotnych najczęściej raportowano:

- gorączkę (u nawet 27,4% szczepionych dzieci w badaniu *Tregnaghi 2011* oraz u 12,0% dzieci w badaniu *Carlsson 1998*, jak również po nawet 32,3% iniekcji w badaniu *Li 2011*);
- drażliwość (do 42,9% dzieci po I dawce w badaniu *Tregnaghi 2011*, oraz w przedziale od 16,3% (w badaniu *Li 2011*) do 28,8% iniekcji po I dawce w badaniu *Mallet 2000*;
- utratę apetytu (do 23,1% szczepionych dzieci po I dawce w badaniu *Tregnaghi 2011*, jak również po nawet 17,2% iniekcji, podanych w II grupie w badaniu *Li 2011*;
- senność (do 34,9% szczepionych dzieci po I dawce w badaniu *Tregnaghi 2011*, jak również po nawet 16,5% iniekcji I dawki szczepionki w badaniu *Dutta 2009*);
- płacz (do 36,2% szczepionych dzieci po I dawce w badaniu *Tregnaghi 2011*, a także nawet po 21,2% iniekcji w II grupie w badaniu *Li 2011*).

W większości badań również po szczepieniu uzupełniającym zaobserwowano podobne odsetki dzieci, u których wystąpiły powyższe uogólnione NOP:

- gorączka (wystąpiła u 19,3-37,8% szczepionych dzieci odpowiednio w badaniach *Dutta 2009* i *Li 2011*, natomiast w badaniu *Carlsson 1998* u 25% dzieci);
- drażliwość (u 12,0-35% szczepionych dzieci w odpowiednio w badaniach *Dutta 2009* i *Tregnaghi 2011*);
- utrata apetytu (u 9,7-32,8% szczepionych dzieci w odpowiednio w badaniach *Dutta 2009* i *Madhi 2011*);
- senność (8,7-26,1% szczepionych dzieci w odpowiednio w badaniach *Dutta 2009* i *Madhi 2011*);
- płacz (10,6-36,1% szczepionych dzieci w odpowiednio w badaniach *Dutta 2009* i *Madhi 2011*).

Podobnie jak w przypadku miejscowych NOP poważne uogólnione NOP były raportowane zazwyczaj bardzo rzadko (u poniżej 2% dzieci po szczepieniu pierwotnym w badaniu *Li 2011* oraz poniżej 5,4% dzieci w badaniu *Tregnaghi 2011* w odniesieniu do szczepienia uzupełniającego). Jedynie przypadki gorączki w 3. stopniu nasilenia po I dawce szczepienia pierwotnego w badaniu *Tregnaghi 2011* występowały u prawie 11% dzieci.

Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne

Częstość występowania ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych była bardzo niska zarówno po podaniu trzech dawek w cyklu szczepienia pierwotnego (od 2,3% (w badaniu *Li 2011*) do 9,4% szczepionych dzieci w badaniu *Madhi 2011*), jak również po szczepieniu uzupełniającym (0,4-1,8% dzieci, odpowiednio w grupie II badania *Li 2011* oraz *Tregnaghi 2011* i badaniu *Thisyakorn 2010*). Ponadto żadne z zaobserwowanych ciężkich NOP nie zostały uznane za związane z podaniem szczepionki. W dwóch badaniach wystąpiły zgony, jednakże nie były one związane ze szczepieniem (w badaniu *Li 2011* – 1 zgon z powodu ostrej białaczki monocytarnej oraz 2 zgony na skutek nieżytu żołądka i jelit w badaniu *Madhi 2011*).

Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne

Niespodziewane NOP zostały zaobserwowane w 6 z włączonych badań (*Dutta 2009*, *Thisyakorn 2010*, *Li 2011*, *Madhi 2011*, *Tregnaghi 2011*, *Capeding 2008*). Odsetek tych zdarzeń sięgał nawet 73,1% (w badaniu *Madhi 2011*). Jednakże jedynie niewielka część z nich została uznana za powiązane z podaną szczepionką [11(3,5%) w badaniu *Tregnaghi 2011* oraz 7 (2,9%) w badaniu *Li 2011*).

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem stosowania ocenianej szczepionki. Ponadto nie odnaleziono raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego Infanrix-IPV/Hib nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) (stan wiedzy na dzień 08.11.2013 r.).

W wyniku przeszukania zasobów czasopisma *La Revue Prescrire*, nie odnaleziono również żadnych francusko- ani angielskojęzycznych artykułów odnoszących do bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix-IPV/Hib (data wyszukiwania: 12.11.2013 r.).

Ponadto wykonane przez wnioskodawcę przeszukiwanie obejmujące bazy danych dotyczące bezpieczeństwa: *Double Check MD* (www.doublecheckmd.com), *RX List* (www.rxlist.com) oraz *Vaccine Adverse Event Reporting System* (<http://vaers.hhs.gov/index>), nie zidentyfikowało żadnych zgłoszeń dotyczących niepożądanych odczynów poszczepiennych związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie badań obserwacyjnych, włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Autorzy AKL przedstawili także wyniki 4 badań obserwacyjnych, niespełniających przyjętych kryteriów włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego wykonanego przez wnioskodawcę. Badania te zostały zaprojektowane w celu oceny profilu bezpieczeństwa szczepionki Infanrix-IPV/Hib w populacji dzieci, urodzonych w terminie (*Sun 2012*) jak również wcześniaków (*Pfister 2004*, *Schulzke 2005*, *Furck 2010*). Na podstawie powyższych badań stwierdzono, iż:

- u 12% dzieci urodzonych w terminie, szczepionych szczepionką Infanrix-IPV/Hib, zgodnie z obowiązującym schematem szczepień ochronnych, wystąpiły drgawki gorączkowe przed ukończeniem 18 mies. życia, a ryzyko wystąpienia drgawek gorączkowych było istotnie statystycznie wyższe w dniu przyjęcia pierwszej (HR = 6,02 [2,86; 12,65]) oraz drugiej (HR = 3,94 [21,8; 7,10]) dawki szczepionki względem dzieci z grupy referencyjnej¹. Natomiast ryzyko wystąpienia padaczki u dzieci szczepionych było niższe w okresie od 3 do 15 mies. było w porównaniu z grupą dzieci nieszczepionych (HR = 0,63 [0,50; 0,79]) (badanie *Sun 2012*);
- u dzieci urodzonych przedwcześnie podanie pierwszej dawki szczepionki Infanrix-IPV/Hib wiązało się z częstszym wystąpieniem lub nawrotem: **bezdechu**, **bradykardii** (badania *Pfister 2004*, *Schulzke 2005*), jak również **ciężkich NOP, związanych z mózgowiem** (w tym: przypadków krwawienia dokomorowego w stopniu nasilenia 3/4), **okołokomorowego rozmiękania istoty białej** (*Furck 2010*).

Uwaga analityka AOTM:

W analizie wnioskodawcy zamieszczono podrozdział dotyczący dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix-IPV/Hib na podstawie danych zawartych w PSUR (ang. *Periodic Safety Update Report* – Okresowym Raporcie Bezpieczeństwa). Jednakże przedstawia on jedynie cytaty, głoszący, iż: „z dotychczasowych raportów bezpieczeństwa dostarczonych do władz regulacyjnych wynika pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla tego produktu leczniczego”. W rozdziale tym nie opisano natomiast szczegółowych wyników poświadczających powyższe twierdzenie z uwagi na, podkreślony przez autorów analizy efektywności klinicznej, fakt niedostarczenia przez zleceniodawcę Okresowych Raportów Bezpieczeństwa.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach wyszukiwania opublikowanych analiz ekonomicznych, przeprowadzonego przez Wnioskodawcę dla obszaru znaczeniowego interwencja (słowa kluczowe combined vaccines, Infanrix, combined DPaP-HBV-IPV-Hib vaccine) przeszukiwano bazy PubMed, EMBASE, *Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) oraz *Cost-effectiveness Analysis Registry* (CEAR) z datą odcięcia 8 lipca 2013 r. W wyniku wyszukiwania autorzy analizy nie zidentyfikowali publikacji naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu dla ocenianej szczepionki Infanrix-IPV/Hib z obecnie finansowanymi przez Ministerstwo Zdrowia szczepionkami.

Odnaleziono jedynie jedną analizę ekonomiczną (Fagnani 2004) traktującą o opłacalności szczepionki sześcioskładnikowej (Infanrix-HEXA), jednakże z uwagi na sposób przedstawienia danych w ww. publikacji, nie było możliwości porównania wyników z wynikami analizy przedstawionej przez wnioskodawcę.

Wyszukiwanie analityków Agencji potwierdziło wyniki przeglądu wnioskodawcy, nie odnaleziono innych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania wysokoskojarzonej szczepionki Infanrix-IPV/Hib u dzieci w wieku poniżej 36 miesiąca życia.

Technika analityczna

Analiza minimalizacji kosztów. W ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawca przedstawił analizę minimalizacji kosztów, której wynikiem jest koszt inkrementalny wyrażający różnicę w kosztach między porównywanymi metodami szczepienia.

Argumenty zawarte w analizie Wnioskodawcy, które przesądziły o wybraniu powyższej techniki analitycznej dla następujących porównań:

¹ grupę referencyjną stanowiły wszystkie dzieci, od momentu rozpoczęcia okresu obserwacji do dnia szczepienia, wówczas dzieci przechodziły do grupy badanej i pozostawały tam przez 8 dni (0-7 dnia), po czym ponownie wracały do grupy referencyjnej, do dnia podania następczej dawki szczepionki.

- Infanrix-IPV/Hib vs szczepionki podawane w oddzielnych iniekcjach w ramach Programu Szczepień Ochronnych w roku 2013 - "nie odnaleziono jakichkolwiek badań klinicznych, w których szczepionka Infanrix-IPV/Hib była bezpośrednio porównywana z Programem Szczepień Ochronnych". Ponadto przyjęto założenie, że w związku "z faktem, że szczepionki stosowane w PSO są podawane w Polsce w ramach powszechnego kalendarza szczepień, można założyć, iż zapewniają one uzyskanie poziomu seroprotekcji zbliżonego do 100%. Ponieważ, zgodnie z wynikami przeprowadzonego przeglądu systematycznego podobny poziom seroprotekcji występuje w przypadku szczepionki Infanrix-IPV/Hib, zatem brak jest różnic w skuteczności porównywanych interwencji. Autorzy analizy powołali się także na opinię Eksperta klinicznego [REDAKTOWANE], na podstawie której zdecydowano w wyborze techniki analitycznej.
- Infanrix-IPV/Hib vs Pentaxim (nier refundowana ze środków publicznych i dostępna na rynku szczepień prywatnych) - "Nie odnaleziono również badań dla porównania Infanrix-IPV/Hib vs Pentaxim. Autorzy analizy efektywności klinicznej zdecydowali zatem o przeprowadzeniu przeglądów systematycznych w celu ukazania efektywności klinicznej porównywanych szczepionek. Przedstawione w przeglądach systematycznych wyniki badań wskazują na porównywalną efektywność kliniczną analizowanych szczepionek (...) Na podstawie powyżej przedstawionych wniosków oraz w oparciu o opinię eksperta klinicznego, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy minimalizacji kosztów".

Porównywane interwencje

W analizie Wnioskodawcy uwzględniono dwa porównania tj:

- Infanrix-IPV/Hib vs szczepionki podawane w oddzielnych iniekcjach w ramach Programu Szczepień Ochronnych w roku 2013 (DTPa dla dzieci z przeciwwskazaniami do DTPw oraz dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g; u pozostałych dzieci w populacji uwzględniono DTPw)
- Infanrix-IPV/Hib vs Pentaxim (nier refundowana ze środków publicznych i dostępna na rynku szczepień prywatnych).

W zestawieniu kosztów dla Infanrix-IPV/Hib oraz Pentaxim uwzględniono koszt szczepień przeciwko WZW typu B.

Perspektywa

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (budżet Ministerstwa Zdrowia oraz Narodowego Funduszu Zdrowia);
- wspólna podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto horyzont czasowy równy 18 miesięcy.

Argumentując wybór takiego horyzontu czasowego, autorzy analizy powołali się na obowiązujący Program Szczepień Ochronnych (ostatnie szczepienie obowiązkowe dzieci do ukończenia 36 miesiąca życia ma miejsce pomiędzy 16 a 18 miesiącem) oraz fakt, że szczepionka Infanrix-IPV/Hib nie jest wskazana do stosowania u dzieci powyżej 36 miesiąca życia.

Dyskontowanie

W analizie Wnioskodawcy przyjęto stopę dyskontową równą 5%.

Koszty

W analizie uwzględniono kategorie kosztów medyczne koszty bezpośrednie: koszty wnioskowanej szczepionki (Infanrix-IPV/Hib), koszty szczepionek finansowanych ze środków publicznych objętych Programem Szczepień Ochronnych (DTPw, DTPa, HBV, IPV, Hib); koszty szczepionki Pentaxim (nie finansowana ze środków publicznych); koszty leczenia niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP)

Model

Obliczenia przeprowadzono w arkuszu Excel.

Źródła danych w analizie

W analizie Wnioskodawcy uwzględniono następujące źródła danych:

- Program Szczepień Ochronnych realizowany w Polsce w 2013 roku (określono liczbę szczepień otrzymywanych w przypadku użycia szczepionek podawanych w oddzielnych iniekcjach [DTP, HBV, IPV, Hib] oraz w przypadku użycia szczepionek pięciowalentnych [Infanrix-IPV/Hib, Pentaxim]);
- tablice trwania życia 2011 GUS, w oparciu o które oszacowano prawdopodobieństwo przeżycia dzieci w wieku do 18 miesiąca życia w okresach miesięcznych;
- odsetek zaszczepionych dzieci z rocznika 2009 w roku 2010 (*compliance*);
- odsetek dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia szczepionką pełnokomórkową DTPw, które otrzymują szczepionkę bezkomórkową DTPa;
- odsetki dzieci, u których wystąpiły niepożądane odczyny poszczepienne 3 stopnia;
- koszty szczepionek finansowanych w ramach PSO na podstawie informacji o przetargach Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia w latach 2011-2013;
- Infanrix-IPV/Hib na podstawie informacji uzyskanych od producenta leku;
- Pentaxim na podstawie ceny opublikowanej w Bazie leków portalu internetowego Medycyna Praktyczna;
- koszty leczenia niepożądanych odczynów poszczepiennych (na podstawie konsultacji z ekspertem klinicznym)

Ograniczenia według wnioskodawcy

- *"Zgodnie z rezultatami analizy efektywności klinicznej (...), w wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną wysoko skojarzonej szczepionki Infanrix®-IPV/Hib ze szczepionkami podawanymi w ramach PSO finansowanego ze środków Ministerstwa Zdrowia. Nie odnaleziono również analogicznych badań dla porównania Infanrix®-IPV/Hib vs Pentaxim. W analizie przyjęto założenie (w oparciu o konsultacje przeprowadzone z ekspertem klinicznym), że w związku z faktem, że szczepionki stosowane w PSO są podawane w Polsce w ramach powszechnego kalendarza szczepień, można założyć, iż zapewniają one uzyskanie poziomu seroprotekcji zbliżonego do 100%. Ponieważ, zgodnie z wynikami przeprowadzonego przeglądu systematycznego (...) podobny poziom seroprotekcji występuje w przypadku szczepionki Infanrix®-IPV/Hib, zatem brak jest różnic w skuteczności porównywanych interwencji".*
- *"Wyniki uwzględnionych w przeglądzie systematycznym (...) badań wykazały, iż stosowanie szczepionki Pentaxim zapewnia równie wysoką odpowiedź immunologiczną jak dla szczepionki Infanrix®-IPV/Hib w odpowiedzi na wszystkie analizowane antygeny. Powyższy wniosek nie jest potwierdzony badaniami bezpośrednio porównującymi analizowane szczepionki (Infanrix®-IPV/Hib vs Pentaxim), a jedynie oparty o wyniki przeglądów systematycznych badań dla każdej ze szczepionek osobno. Dla porównań Infanrix®-IPV/Hib vs szczepionki podawane w oddzielnych iniekcjach w ramach Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013 (PSO) oraz Infanrix®-IPV/Hib vs Pentaxim, zdecydowano się przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów z zastrzeżeniem, że u jej podstaw leży brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowane szczepionki."*
- *"W badaniach klinicznych, na podstawie których oszacowano częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych występują różne definicje poszczególnych działań niepożądanych (na przykład gorączka była definiowana jako: (a) gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i gorączka $> 39,5^{\circ}\text{C}$; (b) gorączka $> 38^{\circ}\text{C}$ i gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$; lub (c) gorączka „ciężka”). Należy podkreślić, że sytuacja taka obniża wiarygodność danych wykorzystanych przy porównaniu częstości poszczególnych niepożądanych odczynów poszczepiennych dla każdej z rozpatrywanych w analizie interwencji."*
- *"(...) W wariacie podstawowym analizy poczyniono założenie, że jedyne różnice w odsetku działań niepożądanych przy stosowaniu szczepionek skojarzonych Infanrix®-IPV/Hib, a także Pentaxim oraz przy szczepieniu według obowiązującego programu szczepień wynikają ze stosowania szczepionki DTPw (PSO) bądź DTPa (Infanrix®-IPV/Hib, a także Pentaxim). Innymi słowy założono, że sposób podawania innych niż PSO szczepionek oraz liczba wykonanych iniekcji nie wpływa istotnie na odsetki działań niepożądanych związanych ze szczepieniem w każdym z rozważanych schematów".*
- *"Aktualnie szczepionka Pentaxim jest dostępna wyłącznie na rynku prywatnym. W niniejszej analizie ekonomicznej przyjęto, że stan ten zostanie zachowany (...)"*

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W analizie dokonano porównania z obecnie refundowanym ze środków publicznych Programem Szczepień Ochronnych na rok 2013. Ponadto dodatkowo autorzy przedstawili porównanie z nier refundowaną ze środków szczepionką Pentaxim.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK/?	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę minimalizacji kosztów. Wybór tej techniki analitycznej budzi wątpliwości ze względu na fakt, iż w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne Infanrix-IPV/Hib vs Program Szczepień Ochronnych na rok 2013 są równe, a uzasadnienie wyboru ww. techniki opiera się jedynie na założeniu (patrz wyjaśnienia w niniejszym raporcie w rozdziale 4.4. <i>Ocena modelu wnioskodawcy</i>)
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	NIE	Brak badań bezpośrednich porównujących ocenianą technologię z komparatorami (tj. szczepionkami finansowanymi ze środków publicznych w ramach Programu Szczepień Ochronnych w 2013 roku oraz drugim komparatorem szczepionką Pentaxim)
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE DOTYCZY	Analiza minimalizacji kosztów
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?		
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	NIE DOTYCZY	Analiza minimalizacji kosztów
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	NIE DOTYCZY	Analiza minimalizacji kosztów
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Brak

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW) „?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację;

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę minimalizacji kosztów. Wybór tej techniki analitycznej budzi wątpliwości ze względu na fakt, iż w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie przedstawiono dowodów naukowych potwierdzających, że wyniki zdrowotne Infanrix-IPV/Hib vs Program Szczepień Ochronnych na rok 2013 są równe, a uzasadnienie wyboru techniki analitycznej opiera się jedynie na założeniu. Wytyczne AOTM wskazują, że „analiza minimalizacji kosztów jest przedstawiana jeśli wiarygodne dowody naukowe potwierdzają, że wyniki zdrowotne (...) są równe”. Dowody takie nie zostały wskazane w analizach przedłożonych przez Wnioskodawcę, ze względu na fakt, iż nie odnaleziono żadnych badań, w których bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną wysokoskojarzonej szczepionki Infanrix-IPV/Hib ze szczepionkami podawanymi w ramach PSO finansowanego ze środków Ministerstwa Zdrowia, a także nie odnaleziono analogicznych badań dla porównania Infanrix-IPV/Hib vs Pentaxim.

Autorzy analizy ekonomicznej zawarli w raporcie informację o przeprowadzeniu walidacji wewnętrznej obejmującej testowanie wyników przy użyciu skrajnych i zerowych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do kalkulatora. Ponadto przeprowadzili jednokierunkowe analizy wrażliwości w celu sprawdzenia stabilności wnioskowania w zależności od niepewnych parametrów (sprawdzone parametry przedstawiono w niniejszym raporcie w rozdziale 4.5.3. *Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.* Ponadto analitycy AOTM zidentyfikowali następujące ograniczenie: dla szczepionki nie objętej Programem Szczepień Ochronnych na terenie RP w 2013 roku (Pentaxim) autorzy analizy ekonomicznej przyjęli dane dotyczące jej ceny na podstawie informacji pochodzących z jednej bazy leków tj. portalu internetowego Medycyna Praktyczna. Nie przeprowadzono porównania cen dla tej szczepionki dostępnych na rynku prywatnym w oparciu o inne źródła danych o ich cenach np. dane z hurtowni farmaceutycznych, dane z aptek czy punktów szczepień. Jednakże zmianę ceny wyjściowej Pentaxim testowano w ramach analizy wrażliwości (zakres zmiany $\pm 10\%$).

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

[Redacted]

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]							
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted]	[Redacted]							
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]							
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Celem analizy według wnioskodawcy jest oszacowanie skutków finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta w przypadku refundacji wysokoskojarzonej szczepionki Infanrix-IPV/Hib (DTPa+IPV+Hib) stosowanej u dzieci w wieku poniżej 36 miesiąca życia, ze środków budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową dla wnioskowanej technologii, w której będzie stosowana szczepionka wysocooskojarzona DTPa-IPV/Hib, stanowią dzieci w wieku 0-18 miesięcy, ponieważ w tym okresie przewidziane jest podanie wszystkich dawek szczepionki Infanrix-IPV/Hib (trzech dawek podstawowych i jednej dawki uzupełniającej), zgodnie z kalendarzem szczepień obowiązkowych 2013.

Wielkość populacji docelowej oszacowano na podstawie: prognozowanej liczby urodzeń, którą wyznaczono na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (Prognoza ludności na lata 2008-2035, Rocznik demograficzny 2012). Liczbę urodzeń żywych w Polsce w latach 2008-2011 przyjęto na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego – Rocznik demograficzny 2012. Dla lat 2012-2018 (lata obejmujące horyzont czasowy analizy 2014-2018) liczba urodzeń żywych została obliczona jako liczba urodzeń z roku poprzedniego powiększona o wzrost procentowy pomiędzy liczebnościami (w przypadku zmniejszenia liczby urodzeń – pomniejszona o procentowy spadek liczby urodzeń) w kolejnych latach z opracowania Prognozy ludności na lata 2008-2035.

Autorzy analizy przyjęli rozkład żywych urodzeń w podziale na poszczególne miesiące w oparciu o dane z rocznika demograficznego z 2012 roku, zakładając jednocześnie że rozkład taki pozostanie na takim poziomie w kolejnych latach. W analizie uwzględniono także śmiertelność dzieci w okresie, w którym wykonywane są szczepienia z PSO. W tym celu oszacowano miesięczne i roczne prawdopodobieństwa przeżycia i zgonu dzieci w wieku 0-2 lat. Następnie oszacowano prognozowaną liczbę szczepionych dzieci w kolejnych miesiącach życia. Założono przy tym równe prawdopodobieństwo zaszczepienia dziecka w każdym z miesięcy, w których jest ono zalecane np. gdy szczepienie możliwe jest w różnych miesiącach (3-4; 5-6; 13-14 lub 16-18).

Wśród założeń analizy przyjęto, że w scenariuszu nowym, dzieci urodzone od 2014 roku będą szczepione zgodnie z zasadami zmodyfikowanego scenariusza szczepień. Ponadto wyróżniono dodatkową populację wysokiego ryzyka tj. dzieci urodzonych przedwcześnie (przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży) lub z niską masą urodzeniową (poniżej 2500 g).

Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji szczepionki Infanrix-IPV/Hib przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia + Ministerstwo Zdrowia), a także z perspektywy pacjenta, z uwagi na współpłacenie.

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono dla pięcioletniego horyzontu czasowego (lata 2014-2018). Długość trwania horyzontu czasowego autorzy analizy dobrali, „aby zilustrować zmieniający się w kolejnych latach, głównie z powodu różnic w liczbie urodzeń, poziom kosztów szczepień”.

Kluczowe założenia

Autorzy analizy porównywali koszty dwóch scenariuszy, scenariusza istniejącego oraz scenariusza nowego.

Główne założenia scenariusza istniejącego dotyczą:

- Dzieci z populacji docelowej szczepione będą zgodnie z obowiązującym Programem Szczepień Ochronnych dla dzieci do 36. m.ż.: DTPw, IPV, Hib, HBV, natomiast DTPa jest dostępna w ramach Programu Szczepień Ochronnych dla dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepionką pełnokomórkową (DTPw) oraz dzieciom urodzonym przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub dzieciom urodzonym z masą urodzeniową poniżej 2500 g.
- Możliwość zaszczepienia przy użyciu szczepionki pięcioskładnikowej DTPa+IPV+Hib w obecnej sytuacji istnieje wyłącznie w przypadku realizacji szczepień w sektorze prywatnym (całkowity koszt szczepionki ponoszą rodzice lub opiekunowi dzieci).
- Na rynku prywatnym kupowane są wyłącznie szczepionki zawierające komponent DTPa, z kolei szczepionki monowalentne: IPV, Hib, HBV stosowane są do szczepienia niemowląt wyłącznie w sektorze publicznym, tzn. są refundowane z budżetu Ministerstwa Zdrowia. *„Założono, zgodnie z obowiązującym programem szczepień, że szczepionka z komponentem DTP będzie podawana w 2, 3-4, 5-6 oraz 16-18 miesiącu życia. W przypadku, gdy możliwe jest odbycie szczepienia w różnych miesiącach (3-4, 5-6, 16-18) założono równe prawdopodobieństwo zaszczepienia dziecka w każdym z miesięcy, w których jest ono zalecane”.*
- W obowiązującym programie szczepień ochronnych przewiduje się podanie dodatkowej dawki szczepionki DTPa u dzieci w 6 roku życia. *„Zuwagi na brak wskazań do podawania wysocescojarzonych szczepionek wieloskładnikowych w szóstym roku życia oraz refundację szczepionki DTPa z budżetu Ministerstwa Zdrowia u dzieci w tym wieku, w analizie przyjęto założenie, że dzieci w 6 roku życia szczepione są przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi wyłącznie w sektorze publicznym (szczepionką DTPa finansowaną z budżetu MZ). Tym samym przyjęto, że wszystkie preparaty zawierające komponent DTPa, dostępne na rynku prywatnym, sprzedawane są w celu szczepienia dzieci poniżej 18. miesiąca życia”.*

Główne założenia scenariusza nowego dotyczą:

- Wprowadzenie refundacji szczepionki Infanrix-IPV/Hib nie wpływa na zapisy Programu Szczepień Ochronnych (PSO), tj. schemat szczepienia przedstawiony w PSO 2013 zostaje zachowany w horyzoncie analizy.
- Szczepionka skojarzona DTPa jest dostępna w ramach PSO dla populacji wysokiego ryzyka (dzieci urodzone przed 37 tygodniem ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2500 g) oraz dla dzieci z przeciwwskazaniami do zastosowania DTPw.
- Założono przy tym, że szczepionkę Infanrix-IPV/Hib, w przypadku jej refundacji z budżetu NFZ, otrzymają wyłącznie dzieci urodzone w latach 2014-2018. W przypadku dzieci urodzonych w latach poprzednich, które w okresie 2014-2018 ukończą 18 m. ż. założono, że w tej grupie kontynuowane będą szczepienia w schemacie takim, jak przed wprowadzeniem refundacji szczepionki wysoce skojarzonej, ze względu na istniejące zalecenia wykonywania cyklu szczepień bez zmian marek handlowych stosowanych szczepionek. Zgodnie z aktualnym Programem Szczepień Ochronnych, w Polsce dzieci do 18. m. ż. szczepione są obowiązkowo przeciwko WZW typu B (HBV), błonicy, krztuścowi i tężcowi (szczepionka skojarzona DTP), poliomyelitis (IPV), zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), gruźlicy (BCG) oraz przeciwko odrze, śwince i różyczce (szczepionka skojarzona MMR). U osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie obowiązkowe są szczepienia przeciwko *Streptococcus Pneumoniae* (PCV) (dotyczy m.in. dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub dzieci urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g) oraz ospie wietrznej (dotyczy m.in. dzieci z upośledzeniem odporności o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu choroby). W analizie nie uwzględniono kosztów szczepionek BCG (gruźlica), MMR (odra, świnka, różyczka), przeciw ospie wietrznej oraz PCV (*Streptococcus Pneumoniae*), ponieważ wprowadzenie nowego scenariusza sytuacyjnego nie wpływa na ich dostępność (sposób refundacji) oraz nie powoduje zmian w częstotliwości ich podawania i związanych z tym kosztów.

W tabelach poniżej przedstawiono obecnie obowiązujący Program Szczepień Ochronnych w roku 2013 z uwzględnieniem harmonogramu podawania kolejnych dawek dla każdej ze szczepionek oraz schemat jaki obowiązywałby w przypadku wprowadzenia do refundacji szczepionki Infranrix-IPV/Hib.

Tabela 22. Schemat wykonywania obowiązkowych szczepień ochronnych wg PSO 2013 (OBOWIĄZUJĄCY) – na podstawie analizy BIA wnioskodawcy tabela 1 str. 13

Scenariusz istniejący Czas podania	Szczepionka (PSO 2013)			
	HBV	DTP*	IPV	Hib
W pierwszej dobie życia	HBV	-	-	-
2 miesiąc	HBV	DTPw/DTPa	-	H b
3/4 miesiąc	-	DTPw/DTPa	IPV	H b
5/6 miesiąc	-	DTPw/DTPa	IPV	H b
7 miesiąc	HBV	-	-	-
16/18 miesiąc	-	DTPw/DTPa	IPV	H b

* DTPa finansowana jest w przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do otrzymania szczepionki pełnokomórkowej DTPw oraz u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g

Tabela 23. Schemat wykonywania obowiązkowych szczepień ochronnych wg PSO 2013 (ZMIENIONY) – na podstawie analizy BIA wnioskodawcy tabela 3 str. 16

Scenariusz nowy Czas podania	Szczepionka (alternatywny PSO)			
	HBV	DTP	IPV	Hib
W pierwszej dobie życia	HBV	-	-	-
2 miesiąc	HBV	DTPa-IPV-Hib (<i>Infranrix-IPV/Hib</i>)		
3/4 miesiąc		DTPa-IPV-Hib (<i>Infranrix-IPV/Hib</i>)		
5/6 miesiąc		DTPa-IPV-Hib (<i>Infranrix-IPV/Hib</i>)		
7 miesiąc	HBV	-	-	-
16/18 miesiąc		DTPa-IPV-Hib (<i>Infranrix-IPV/Hib</i>)		

Zasady realizacji i finansowania programu szczepień ochronnych

- W Polsce schemat wykonywania obowiązkowych szczepień ochronnych wykonywany jest w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) nadzorowanego przez Ministerstwo Zdrowia. Program ten jest corocznie ustalany przez Głównego Inspektora Sanitarnego. Zgodnie z tym programem obowiązkowe szczepienia ochronne przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, WZW, typu B oraz zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae typ b* (*Hib*) wykonuje się podczas pierwszych lat życia dziecka.
- Ponadto wszystkie szczepienia obowiązkowe przeprowadzane w ramach kalendarza szczepień zgodnego z PSO objęte są refundacją ze środków budżetowych płatnika publicznego. Producenci poszczególnych szczepionek wybierani są w ramach przetargów ogłaszanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia. Wycena szczepionek finansowanych ze środków płatnika publicznego jakim w tym przypadku jest Ministerstwo Zdrowia pochodzą z przetargów dotyczących poszczególnych zamówień. Część szczepionek, które nie są ujęte w PSO może zostać zakupiona przez opiekunów dzieci na rynku komercyjnym (pełnopłatnie). Koszt takiego zakupu ponosi pacjent, a zakup odbywa się na podstawie recepty w aptece ogólnodostępnej lub w punkcie szczepień.

Koszty

Kategorie kosztów uwzględnione w analizie to koszty szczepionki Infanrix-IPV/Hib po uzyskaniu refundacji, szczepionki finansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia w ramach Programu Szczepień Ochronnych, koszty szczepionek dostępnych na rynku prywatnym.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Wielkość udziałów w rynku w scenariuszu nowym, tj. po uzyskaniu refundacji przez szczepionkę Infanrix®-IPV/Hib oszacowano na podstawie prognoz dostarczonych przez producenta szczepionki –firmę GSK. Wskazane byłoby przeprowadzenie badania ankietowego na reprezentatywnej grupie rodziców i opiekunów dzieci, a także lekarzy, na podstawie wyników którego będzie można oszacować przewidywane udziały w rynku po objęciu refundacją szczepionki Infanrix-IPV/Hib.

W analizie wrażliwości, w ramach której przeprowadzono obliczenia dla prawdopodobnych alternatywnych udziałów w rynku,

- W ramach procedury centralnej zarejestrowana została szczepionka sześciowalentna Hexacima (DTaP-IPV-Hib-HBV) jednak z uwagi na brak dostępności ww. szczepionki na rynku polskim nie uwzględniono jej w niniejszej analizie. [Red. AOTM - analizie Wnioskodawcy]

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

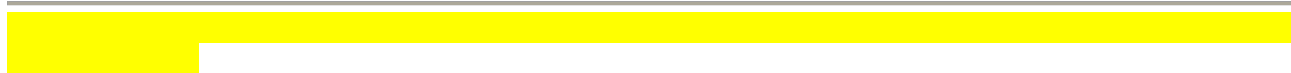
Tabela 25. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Brak
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Horyzont analizy to 5 lat. Wśród założeń do scenariusza nowego jest m.in. założenie o braku zmian w programie szczepień ochronnych w zakresie pozostałych wymaganych szczepień.
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK/?	TAK - autorzy analiz korzystali z danych dotyczących zamówień publicznych organizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, w zakresie szczepionek zakupywanych w przetargach publicznych w ramach Programu Szczepień Ochronnych. ? - Dla szczepionek nie objętych Programem Szczepień Ochronnych na terenie RP (tj. dostępnych tylko na rynku prywatnym, kupowanych przez rodziców), autorzy analiz dane dotyczące ich kosztów przyjęli ty ko na podstawie informacji pochodzących z jednej bazy leków tj. portalu

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
		internetowego Medycyna Praktyczna. Nie przeprowadzono porównania cen dla szczepionek dostępnych na rynku prywatnych (opłacanych przez rodziców i opiekunów dzieci) w oparciu o inne źródła danych o ich cenach np. dane z hurtowni farmaceutycznych, dane z aptek czy punktów szczepień.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?		
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Podstawą porównań (z refundowanym komparatorom) był Program Szczepień Ochronnych finansowany z budżetu Ministerstwa Zdrowia i szczepionki które są w ramach tej procedury refundowane. Jednakże autorzy AKL Wnioskodawcy nie odnaleźli badań bezpośrednich porównujących PSO vs Infanrix-IPV/H b
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE DOTYCZY	Obecnie Program Szczepień Ochronnych realizowany jest przez zakupy centralne Ministerstwa Zdrowia. Narodowy Fundusz Zdrowia nie dysponuje danymi dotyczącymi aktualnej sprzedaży refundowanych szczepionek na rynku polskim.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?		
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację).

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet



5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy



[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]
	[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie liczebności populacji docelowej wg eksperta klinicznego do którego zwrócił się AOTM.

Tabela 27. Oszacowania populacji docelowej wg Ekspertów

Ekspert	Stanowisko
Prof. Anna Dobrzańska - Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii	Rocznie jest około 370 000 urodzeń

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]
 - [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Kluczowe założenia przyjęte w analizach Wnioskodawcy:

- wszystkie produkty finansowane w lipcu 2013 r. na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r., będą nadal podlegały finansowaniu;
- urzędowe ceny zbytu obowiązujące w dniu wejścia w życie obwieszczenia refundacyjnego z dnia 24 czerwca 2013 r. nie ulegną zmianie;
- struktura sprzedaży w danej grupie limitowej regulowanej obwieszczeniem z dnia 24 czerwca 2013 r. utrzyma się bez zmian, zgodnie z dostępnymi danymi sprzedażowymi za okres od kwietnia 2012 roku do marca 2013 roku;
- struktura sprzedaży osiągnięta po zaistnieniu interwencji utrzyma się bez zmian przez kolejne dwa lata;
- marża hurtowa w analizowanym horyzoncie czasowym wynosi niezmiennie 6% (biorąc pod uwagę kalendarzową zmienność marży hurtowej w czasie, w obliczeniach przyjęto jej średnią wysokość);
- roczny budżet refundacji NFZ na finansowanie leków dostępnych w ramach refundacji aptecznej jest równy budżetowi planowanemu na rok 2013.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego niesystematycznego wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania szczepionki skojarzonej pięciowalentnej Infanrix-IPV/Hib stosowanej w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych **nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do ocenianego produktu leczniczego.**

Odnaleziono natomiast rekomendacje kliniczne odnoszące się do szczepionki zawierające te same komponenty co szczepionka Infanrix-IPV/Hib, jednakże występującej pod nazwą handlową Pediacel, która jest zalecana przez cztery z odnalezionych wytycznych (programy immunizacji z USA, Wielkiej Brytanii, Kanady, Australii, aktualne na 2013 r.). Ponadto należy zauważyć, iż niemal wszystkie pozostałe zagraniczne rekomendacje zalecają stosowanie szczepionki sześciokomponentowej DTaP-IPV-HepB/Hib, uodporniającej dodatkowo na WZW typu B, występującą pod nazwą handlową Infanrix HEXA (programy szczepień ochronnych z: Kanady, Nowej Zelandii oraz Australii, wydane w 2013 r.) Dokładny opis powyższych rekomendacji znajduje się w rozdziale 3.1.1. niniejszej analizy *Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu.*

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych przeszukano zasoby internetowe agencji HTA, jak również ministerstw zdrowia poszczególnych państw, w tym strony internetowe:

- PBAC – ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*;
- HAS – franc. *Haute Autorité de Santé*;
- Ontario – ang. *Ministry of Health and Long-Term Care*;
- CADTH – ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*;
- PTAC – ang. *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*;
- NICE – ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*;
- SMC – ang. *Scottish Medical Consortium*;
- NHS AWMSG – ang. *All Wales Medicines Strategy Group*;
- IQWiG – niem. *Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.*

W wyniku powyższego wyszukiwania **nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych ocenianego produktu leczniczego Infanrix-IPV/Hib.**

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 34. Opinia eksperta klinicznego w sprawie finansowania Infanrix-IPV/Hib

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. Anna Dobrzańska - Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii	„To byłby ogromny i od dawna oczekiwany postęp w optymalizacji Polskiego Programu Szczepień Ochronnych. Szczepionka przeciwkrztuścowo – komponenta - skoniugowana Szczepionka przeciw Polio-inaktywowana Szczepionka przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typu B – koniugowana. Pięć w jednym, jedno ukłucie zamiast trzech”	„Powinna być finansowania ze środków publicznych. Od lat czynię starania o zmiany PSO”	„Popieram wprowadzenie tej szczepionki. Liczę również na większą akceptowalność szczepień z użyciem szczepionki wieloskładnikowej. Merytorycznie równie uzasadnienie jak wyżej”

Według Eksperta klinicznego od którego otrzymano opinię, finansowanie ze środków publicznych szczepionki Infanrix-IPV/Hib jest uzasadnione. Argumenty wskazane przez Eksperta to argumenty przemawiające za jej składem oraz podkreślenie, że zamiast trzech ukłuć podczas jednej wizyty dziecko otrzyma jedno ukłucie, ponieważ szczepionka zawiera pięć komponentów. Ekspert nie wskazał argumentów przeciw finansowaniu Infanrix-IPV/Hib ze środków publicznych. We własnym zdaniu w kwestii finansowania ze środków publicznych wyraził poparcie wprowadzenia do finansowania ze środków publicznych ocenianej interwencji.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- **Infanrix-IPV/Hib** (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typu b), ampułko-strzykawka bez igły po 0,5 ml z zawiesiną (DTPa-IPV) + 1 fiolka z proszkiem (Hib) + 2 igły w tekturowym pudełku, kod EAN 5909990891672 we wskazaniu: „Szczepionka INFANRIX-IPV/Hib jest wskazana do czynnego uodporniania dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b. Szczepionka Infanrix jest również zalecana jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, *polio* i przeciw *Haemophilus influenzae* typ b. Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia.”

Wnioskowaną kategorią dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji) jest:

Szczepionka Infanrix-IPV-Hib nie była dotychczas przedmiotem oceny AOTM.

Problem zdrowotny

³ Na podstawie danych Eurostat za rok 2011 - za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach ± 15% PKB per capita Polski (patrz komunikat AOTM: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=703>)

Szczepionki są to preparaty biologiczne, mające na celu czynną immunoprofilaktykę zawierającą antygeny oraz substancje pomocnicze. Populację docelową dla produktu leczniczego Infanrix-IPV/Hib stanowią wszystkie dzieci od 2 do 36 mies. życia, które mogą być poddane szczepieniom ochronnym w tym przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* oraz zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu B. Obecnie profilaktyka powyższych chorób opiera się na stosowaniu szczepień ochronnych. W Polsce zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO) obowiązującym w 2013 r. oraz projektem PSO na rok 2014 cykl szczepień podstawowych i uzupełniających na powyższe choroby jest podawany w okresie pomiędzy 2 mies. a 36 mies. życia dziecka. Stosuje się w nim skojarzoną szczepionkę przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTPw – zawierającą w większości przypadków komponentę komórkową krztuśca⁴) oraz monowalentne szczepionki przeciwko Hib oraz *poliomyelitis*.

Zgodnie z raportami Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego oraz Państwowego Zakładu Higieny w latach 2001-2012 na wymienione poniżej choroby zachorowało w Polsce odpowiednio:

- błonica (dyfteryt, ang. *diphtheria*) – ostatni przypadek błonicy zgłoszono w 2000 r., wówczas współczynnik zapadalności wynosił: 0,003/100 tys. osób;
- krztusiec (koklusz, ang. *pertussis*) – liczba przypadków zachorowań w 2011 r.: 1669, liczba przypadków zachorowań w 2012 r.: 4684, odpowiadające współczynniki zapadalności: 4,33/100 tys. przypadków; 12,16/100 tys. osób;
- tężec (ang. *tetanus*) – liczba przypadków zachorowań w 2011 r.: 14; liczba przypadków zachorowań w 2012 r.: 19; w okresie od 2001-2012 r. nie stwierdzono przypadków tężca noworodków, odpowiadające współczynniki zapadalności: 0,036/100 tys.; 0,049/100 tys. osób;
- *poliomyelitis* (nagminne porażenie dziecięce, wirusowe zapalenie rogów przednich rdzenia kręgowego, choroba Heinego-Medina) – w latach 2010-2012 nie stwierdzono zachorowań wywołanych wirusem dzikim, natomiast w 2010 r. zaobserwowano 1 przypadek choroby, wywołanej wirusem pochodzenia szczepionkowego; współczynnik zapadalności dla zachorowań, wywołanych wirusem pochodzenia szczepionkowego w 2010 r.: 0,003/100 tys. osób;
- zakażenia *Haemophilus influenzae* typ b (Hib, ang. *Haemophilus influenzae type b infections*) – liczba przypadków zachorowań na Hib inwazyjne w 2011 r.: 31; liczba przypadków zachorowań w 2012 r.: 33; odpowiadające współczynniki zapadalności: 0,08/100 tys., 0,09/100 tys. osób.

Alternatywne technologie medyczne

Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, odnoszące się do programów szczepień ochronnych, w celu profilaktyki zachorowań na błonicę, tężec, krztusiec, *poliomyelitis* oraz zakażeń *Haemophilus influenzae* typu b u dzieci w wieku od 2 mies. do 36 mies., zalecają stosowanie szczepionek skojarzonych pięcio- (DTaP-IPV/Hib) oraz sześciokomórkowych (DTaP-IPV-HepB/Hib – uodporniających dodatkowo przeciwko WZW typu B). Wszystkie wytyczne (poza Polskim PSO na 2013 oraz jego projektem na 2014 rok) zalecają stosowanie szczepionek z bezkomórkową komponentą krztuśca, a taką właśnie zawierają zalecane przez poszczególne wytyczne szczepionki skojarzone. Zgodnie z wytycznymi, w których wymieniono nazwy handlowe szczepionek skojarzonych, stosowanych w ramach lokalnych PSO, u dzieci stosuje się: szczepionkę Pediacel (DTaP-IPV/Hib, programy immunizacji z 2013 r. z: USA, Wielkiej Brytanii, Kanady, Australii), a także szczepionkę Infanrix hexa (DTaP-IPV-HepB/Hib, program immunizacji z 2013 r. z: Kanady, Nowej Zelandii, Australii). Jedynie Polski PSO zaleca stosowanie szczepionki skojarzonej DTPw (zawierającej komponentę pełnokomórkową krztuśca) oraz pojedynczych szczepionek przeciwko Hib oraz *polio*, podawanych w oddzielnych iniekcjach. Jest to zgodne z nadesłaną opinią Konsultanta Krajowego w Dziedzinie Pediatrii, który podaje, iż w Polsce zgodnie z powyższych schematem szczepi się wszystkie urodzone dzieci, przy czym podkreśla on, iż „wszystkie stosowane szczepionki są skuteczne i bezpieczne, ale niektóre nie mają już uzasadnienia merytorycznego”.

Wnioskodawca w swojej analizie klinicznej, jako główny komparator dla szczepionki Infanrix-IPV/Hib wskazał aktualny Program Szczepień Ochronnych na 2013 rok, a jako dodatkową adekwatną technologię opcjonalną wybrał szczepionkę pięciowalentną Pentaxim/Pentavac, co w świetle, odnalezionych w trakcie prac nad AWA, wytycznych praktyki klinicznych oraz nadesłanej do Agencji opinii eksperta klinicznego, zostało uznane przez analityków AOTM za prawidłowy wybór komparatorów dla ocenianej szczepionki.

Skuteczność kliniczna

⁴ Polska jest jedynym krajem Unii Europejskiej, w którym nadal u większości dzieci stosuje się szczepionkę DTPw, zawierającą całokomórkową komponentę krztuśca. W pozostałych państwach stosuje się bowiem szczepionkę DTPa, zawierającą bezkomórkową komponentę krztuśca. Natomiast w Polsce szczepionka DTPa jest finansowana tylko w przypadku: przeciwwskazań do szczepienia szczepionką całokomórkową (DTPw), dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tyg. ciąży, jak również urodzonych z masą urodzeniową <2500 g.

W ramach analizy immunogenności (skuteczności immunologicznej) i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix-IPV/Hib w analizie klinicznej wnioskodawcy przygotowano pięć przeglądów systematycznych, w tym trzy dla ocenianej szczepionki oraz dwa dla szczepionki Pentaxim/Pentavac, stanowiącej komparator dla Infanrix-IPV/Hib. Poniżej wymieniono badania włączone do przeglądów systematycznych dla szczepionki Infanrix-IPV/Hib:

- Infanrix-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia
 - włączono 6 badań klinicznych: *Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003, Whelan 2012*;
- Infanrix-IPV/Hib stosowany w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis*, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia
 - włączono 6 badań klinicznych: [redacted], *Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011* [redacted]
- Infanrix-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis*, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b stosowana w koadministracji z innymi szczepionkami (przeciwko WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu B) u dzieci do 36 miesiąca życia
 - włączono 4 badania kliniczne: *Dagan 2000, Dagan 2001, Phua 2005, NCT01309646*;

Istotnym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak porównania analizowanej szczepionki z aktualnie refundowanym w Polsce komparatorem – Programem Szczepień Ochronnych (PSO), ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących szczepionkę Infanrix-IPV/Hib ze szczepionkami stosowanymi w ramach PSO.

Dzieci, które otrzymały trzy dawki szczepienia pierwotnego

Analiza seroprotekcji wykazała, iż zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do **błonicy** wystąpił u 97% do 100% dzieci; a w odniesieniu do **tężca** u 98,5% do 100% dzieci.

Wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do **polio typu I** wynosił 97%-100%, w odniesieniu do **polio typu II** wynosił 96,4%-100%, a w odniesieniu do **polio typu III** 98,4% - 100%.

Seroprotekcję w odniesieniu do **antygeny PRP**, w przypadku zastosowania *cut-off* na poziomie $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$, uzyskało 94,6% - 100% dzieci, natomiast u 66,3%-93,3% dzieci odnotowano stężenie przeciwciał anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$, co zdefiniowane zostało jako stężenie przeciwciał zapewniające długotrwałą ochronę.

W odniesieniu do **pertaktyny** (PRN) odsetek dzieci, które uzyskały odpowiedź na szczepienie, wynosił od 96% do 100%, w przypadku **hemaglutyniny włóknikowej** (FHA): 77% do 100%, natomiast dla **toksoidu krztuścowego** (PT) mieścił się w zakresie: 92% do 100%.

Dzieci, które otrzymały szczepienie uzupełniające

Zabezpieczające stężenie przeciwciał po podaniu szczepienia uzupełniającego w odniesieniu do **błonicy** i **tężca** stwierdzono u wszystkich szczepionych dzieci. Również wszystkie szczepione dzieci uzyskały odpowiedź na szczepienie w odniesieniu do **krztuśca**. Wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do **antygeny PRP** wynosił od 98,9% do 100% dla poziomu przeciwciał $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$, zaś dla poziomów przeciwciał $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ wynosił 100%.

Wyniki badań przedstawione w przeglądzie wnioskodawcy, w których zastosowano koadministrację Infanrix-IPV/Hib ze szczepionkami przeciwko: WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu B wskazują, iż szczepionki koadministrowane wydają się nie mieć wpływu na uzyskaną odpowiedź immunologiczną na antygeny wchodzące w skład szczepionek Infanrix-IPV/Hib.

Skuteczność praktyczna

Brak.

Bezpieczeństwo stosowania

Z uwagi na nieodnalezienie badań porównujących bezpośrednio oceniany produkt leczniczy z wybranymi w AW komparatorami, analiza bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix-IPV/Hib została wykonana w oparciu o wyniki badań, w których badano jej skuteczność i bezpieczeństwo, przy podaniu samodzielnym,

badź w koadministracji z innymi szczepionkami, w tym przeciwko WZW typu B, czy też WZW typu A. Analiza powyższych wyników wykazała, iż większość NOP, obserwowanych we włączonych do przeglądu systematycznego badaniach, zarówno miejscowych (ból, zaczerwienienie oraz obrzęk w miejscu iniekcji), jak i uogólnionych (tj.: gorączka, niepokój, drażliwość, senność, utrata apetytu, nietypowy płacz) została uwzględniona w *ChPL* *Infanrix-IPV/Hib*, jako najczęściej występujące działania niepożądane, związane z podaniem ocenianej szczepionki.

Odsetki chorych, u których wystąpiły poszczególne niepożądane odczyny poszczepienne przyjmowały bardzo różne wartości w zależności od badań, włączonych w poszczególnych przeglądach. Jednakże we wszystkich badaniach, częstość raportowanych NOP była znacznie większa po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki *Infanrix-IPV/Hib* niżeli po dawkach, podawanych w schemacie szczepienia podstawowego. Natomiast w jednym z badań (*Halperin 1999*) wykazano, iż w czasie szczepienia podstawowego znacznie częściej zgłaszano uogólnione NOP [nawet u 66,7% szczepionych dzieci (odsetek obserwowany po I dawce szczepionki)] niżeli miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne [u maksymalnie 21,1% szczepionych dzieci (odsetek obserwowany po I dawce szczepionki)]. Natomiast po dawce uzupełniającej odsetki występowania obu typów NOP były zbliżone [72,3% (odczyny miejscowe) i 78,5% (odczyny uogólnione)].

Ponadto we wszystkich włączonych w przeglądy systematycznych badaniach rzadko raportowano ciężkie NOP, a odsetek chorych, u których je zaobserwowano, nie przekraczał 12% (najwięcej tych zdarzeń stwierdzono w badaniu *NCT01309646*, gdzie wystąpiły one u 11,2% szczepionych dzieci, natomiast we wszystkich innych badaniach odsetek ten nie przekraczał 9%). Jednakże należy podkreślić, iż niemal wszystkie zgłoszone ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne nie zostały uznane za związane ze stosowaną szczepionką. Wyjątek stanowi zaobserwowany w badaniu *Dagan 1997* jeden przypadek ciężkich NOP w postaci swędzącej wysypki na twarzy i z przodu uszu oraz na rękach, razem ze współistniejącą gorączką (temperatura powyżej 38,5°C), który został uznany zarówno przez badaczy jak i sponsora za powiązany ze szczepionką *Infanrix-IPV/Hib*.

W badaniach, włączonych do przeglądu systematycznego, również rzadko obserwowano miejscowe i uogólnione NOP w 3. stopniu nasilenia (odpowiednio u mniej niż 7% i 5% dzieci w czasie szczepienia podstawowego). Po szczepieniu uzupełniającym wystąpiło natomiast mniej uogólnionych NOP w 3. stopniu nasilenia (odsetek dzieci nie przekroczył 3,5%), jednakże częściej zgłaszano miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (u nawet 33,8% szczepionych dzieci wystąpił ból w 3. stopniu nasilenia).

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa przedstawiono jedynie wyniki badań obserwacyjnych nie spełniających kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego. Badają one profil bezpieczeństwa szczepionki *Infanrix-IPV/Hib* u dzieci urodzonych o czasie (*Sun 2012*), bądź urodzonych przedwcześnie (*Pfister 2004, Schulzke 2005, Furck 2010*). Na podstawie wyników powyższych badań wykazano, iż u dzieci urodzonych o czasie szczepionych szczepionką *Infanrix-IPV/Hib* ryzyko wystąpienia drgawek gorączkowych było istotnie statystycznie wyższe w dniu przyjęcia pierwszej oraz drugiej dawki szczepionki, natomiast ryzyko wystąpienia padaczki u tych dzieci było mniejsze w okresie od 3 do 15 mies. względem dzieci z grupy referencyjnej⁵. Natomiast u dzieci urodzonych przedwcześnie ryzyko wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych (tj. bradykardii, bezdechu, gorączki i innych) jest wyższe, ze względu na ich gorszy stan kliniczny, niżeli dzieci urodzonych w terminie. Powyższe wnioski ma swoje odzwierciedlenie w *ChPL* *Infanrix-IPV/Hib*, w której podkreślono, iż z uwagi na ryzyko wystąpienia bezdechu, u bardzo niedojrzałych wcześniaków (urodzonym ≤ 28 . tygodnia ciąży), szczególnie dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego, konieczne jest monitorowanie czynności oddechowych przez 48 do 72 godz. po podaniu dawek szczepienia pierwotnego. Jednakże powyższe nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania szczepionki *Infanrix-IPV/Hib*.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przeprowadzonej analizy była ocena opłacalności stosowania wysokoskojarzonej szczepionki *Infanrix-IPV/Hib* u dzieci w wieku poniżej 36 miesiąca życia. Wnioski dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa dla ocenianej technologii w populacji docelowej zostały oparte na wynikach analizy efektywności klinicznej, przeprowadzonej metodą przeglądu systematycznego.

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów, polegającą na porównaniu kosztów ocenianej interwencji w porównaniu ze szczepionkami refundowanymi ze środków publicznych w ramach Programu Szczepień

⁵ grupę referencyjną stanowiły wszystkie dzieci, od momentu rozpoczęcia okresu obserwacji do dnia szczepienia, wówczas dzieci przechodziły do grupy badanej i pozostawały tam przez 8 dni (0-7 dnia), po czym ponownie wracały do grupy referencyjnej, do dnia podania następnej dawki szczepionki.

Ochronnych w Polsce w 2013 roku oraz nierefundowaną ze środków publicznych szczepionką Pentaxim, w horyzoncie czasowym równym 18 miesięcy. Autorzy analizy ekonomicznej zdecydowali się przeprowadzić analizę minimalizacji kosztów, przy czym wskazali, że u jej podstaw leży brak randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących analizowane szczepionki.

Szczepionki podawane w obecnie obowiązującym Programie Szczepień Ochronnych, do których została porównana szczepionka Infranrix-IPV/Hib przyjmuje się w oddzielnych iniekcjach, w tym szczepionkę DTPa dla dzieci z przeciwwskazaniami do DTPw oraz dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g; u pozostałych dzieci w populacji uwzględniono DTPw.

W wynikach analizy podstawowej, autorzy analizy uwzględnili porównanie ocenianej interwencji w koadministracji ze szczepionką HBV vs szczepionki finansowane w ramach PSO jak również porównanie Infanrix-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką HBV vs nierefundowana ze środków publicznych szczepionka Pentaxim w koadministracji ze szczepionką HBV.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wnioskodawca przedstawił analizę wpływu na system ochrony zdrowia, będącą oceną skutków finansowych dla płatnika publicznego i pacjenta w przypadku refundacji wysokoskojarzonej szczepionki Infanrix-IPV/Hib (DTPa+IPV+Hib) stosowanej u dzieci w wieku poniżej 36 miesiąca życia, ze środków budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia. Oceniania technologia medyczna nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych. Oceny dokonano w perspektywie płatnika publicznego (Ministerstwo Zdrowia oraz Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz w perspektywie wspólnej uwzględniającej koszty ponoszone przez pacjentów. Dane o skuteczności Infanrix-IPV/Hib zaczerpnięto z wyników analizy efektywności klinicznej.

Populację docelową dla wnioskowanej technologii, w której będzie stosowana szczepionka wysoce skojarzona DTPa-IPV/Hib, stanowią dzieci w wieku 0-18 miesięcy, ponieważ w tym okresie przewidziane jest podanie wszystkich dawek szczepionki Infanrix-IPV/Hib (trzech dawek podstawowych i jednej dawki

uzupełniającej), zgodnie z kalendarzem szczepień obowiązkowych w 2013 roku. Oszacowania populacji docelowej dokonano w wariantach epidemiologicznych, kompilującym ze sobą dane dotyczące liczby żywych urodzeń, śmiertelności dzieci w okresie, w którym wykonywane są szczepienia w ramach Programu Szczepień Ochronnych. Wśród założeń analizy przyjęto, że w scenariuszu nowym, dzieci urodzone od 2014 roku będą szczepione zgodnie z zasadami zmodyfikowanego scenariusza szczepień. Ponadto wyróżniono dodatkową populację wysokiego ryzyka tj. dzieci urodzonych przedwcześnie (przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży) lub z niską masą urodzeniową (poniżej 2500 g).

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny

- ACIP 2011** Kroger A, et al.: *General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. Centers for Disease Control and Prevention, Recommendations and Reports, 28 stycznia 2011, strona internetowa: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf>
- Czajka 2013** Czajka H., Wysocki J., Mrukowicz J.: „Programy szczepień ochronnych w Unii Europejskiej. Czym się różnią?”, 18.02.2013, strona internetowa: <http://www.mp.pl/szczepienia/programszczepien/zagranica/show.html?id=81353>
- Mazurowska-Magdżik 2001** Mazurowska-Magdżik W.: „SZCZEPIONKI MONOWALENTNE I POLIWALENTNE (SKOJARZONE) WADY I ZALETY ICH STOSOWANIA”, *Przegląd Pediatryczny* 2001, VOL 31, NO 2, 103-106; strona internetowa: <http://pp.am.lodz.pl/szczep.pdf>
- Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-PZH** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny Departament Zapobiegania oraz Zwalczania Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi, „Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce” (biuletyn roczny), strona internetowa: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
- PSO 2013** KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA SANITARNEGO z dnia 29 października 2012 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013, *Dziennik Urzędowy MZ*, Warszawa, dnia 30 października 2012 r., Poz. 78, strona internetowa: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/78/akt.pdf
- PSO 2014** KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA SANITARNEGO z dnia 31 października 2013 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2014, *Dziennik Urzędowy MZ*, Warszawa, dnia 31 października 2013 r., Poz. 43; , strona internetowa: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/43/akt.pdf
- Rywczak 2012** Rywczak I., Sawiec P., Mrukowicz J.: *Ogólne wytyczne dotyczące szczepień ochronnych – cz. 1. Zalecenia ACIP, Ogólne wytyczne dotyczące szczepień ochronnych – cz. 1. Zalecenia amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych (ACIP)*; *Medycyna Praktyczna Szczepienia* 2012/01, strona internetowa: <http://www.mp.pl/artykuly/66854>
- Szczekliak 2011** Szczekliak A, et al. *Choroby wewnętrzne.*, rozdział „Immunoprofilaktyka chorób infekcyjnych u dorosłych” – J. Wysocki, J. Mrukowicz. Stan wiedzy na rok 2011. Wydaw: *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2011

Wytyczne

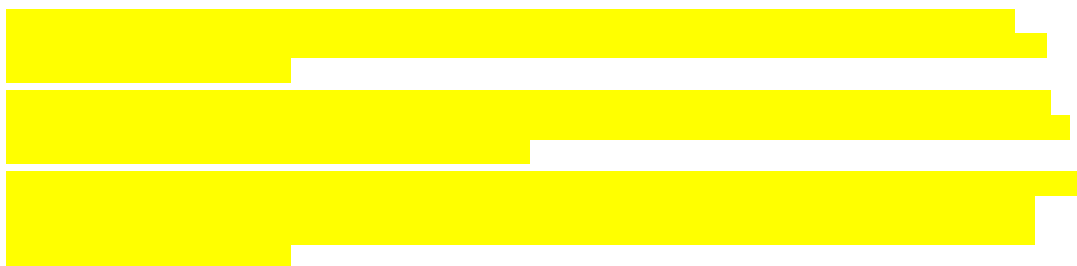
- AAFP 2013** American Academy of Family Physicians: *Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 18 years – 2013*; strona internetowa: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-schedule.pdf>
- AAP 2013** THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: *Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule—United States, 2013*; *PEDIATRICS* Vol. 131 No. 2 February 1, 2013 pp. 397 -398 strona internetowa: <http://pediatrics.aappublications.org/content/131/2/397.full.pdf+html>
- ACIP 2011** Kroger A, et al.: *General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. Centers for Disease Control and Prevention, Recommendations and Reports, 28 stycznia 2011, strona internetowa: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf>
- ACIP 2013** ACIP Childhood/Adolescent Immunization Work Group, *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older — United States, 2013*, *Morbidity and Mortality Weekly Report*, February 1, 2013 / Vol. 62., strona internetowa: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm62e0128.pdf>
- AHW: AIS (2007-2017)** ALBERTA IMMUNIZATION STRATEGY 2007-2017, strona internetowa: <http://www.health.alberta.ca/documents/Immunization-Strategy-07.pdf>
- Government of Saskatchewan 2013** Government of Saskatchewan: *Routine Immunization Schedules as of July 2013*, strona internetowa: <http://www.health.gov.sk.ca/adx/asp/adxGetMedia.aspx?DocID=e092a8d2-9b4d-443f-89dc-3875dcb219a0&MediaID=6363&Filename=routine-immunization-schedule-jul2012.pdf&l=English>
- Green book 2013** Salisbury D., Ramsay M., Noakes K.: *Immunisation against infectious disease*, strona internetowa: https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/255112/Green_Book_updated_0411_13.pdf
- ICSI 2012** Nordin J, Anderson R, Anderson R, Garvis M, Kephart K, Myers C, Ottis B, Rall S, Retzer K, Starr A Institute for Clinical Systems Improvement. *Immunizations*. Updated March 2012.
- Immunisation Handbook 2011 (Nowa Zelandia)** Ministry of Health. 2011. *Immunisation Handbook 2011*, Wellington: Ministry of Health, May 2011, strona internetowa: <http://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2011>
- National Immunisation Program Schedule 2013** Australian Government, Department of Health and Ageing: *National Immunisation Program Schedule From 1 July 2013*
- National Immunisation Schedule 2013 (Nowa Zelandia)** Ministry of Health in New Zealand: *National Immunisation Schedule, 2013*
- PHAC 2013** Public Health Agency of Canada: *Canadian Immunization Guide*, strona internetowa: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/>
- PSO 2013** KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA SANITARNEGO z dnia 29 października 2012 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013, *Dziennik Urzędowy MZ*, Warszawa, dnia 30 października 2012 r., Poz. 78,

	strona internetowa: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/78/akt.pdf
PSO 2014	KOMUNIKAT GŁÓWNEGO INSPEKTORA SANITARNEGO z dnia 31 października 2013 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2014, Dziennik Urzędowy MZ, Warszawa, dnia 31 października 2013 r., Poz. 43; , strona internetowa: http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/43/akt.pdf
The Australian Immunisation Handbook, 2013	Australian Government, Department of Health and Ageing: <i>The Australian Immunisation Handbook 10th edition 2013</i> , strona internetowa: http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/EE1905BC65D40BCFCA257B26007FC8CA/\$File/handbook10.pdf
WHO 2013	WHO recommendations for routine immunization - summary tables, strona internetowa: http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table2.pdf

Analiza kliniczna

Capeding 2008	Capeding MR, Cadorna-Carlos J, Book-Montellano M and Ortiz E. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV//PRP approximately T combination vaccine given with hepatitis B vaccine: a randomized open-label trial. <i>Bull World Health Organ</i> 86: 443-451, 2008.
Carlsson 1998	Carlsson RM, Claesson BA, Selstam U, Fagerlund E, Granstrom M, Blondeau C and Hoffenbach A. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio vaccine-Haemophilus influenzae type b vaccine administered at 2-4-6-13 or 3-5-12 months of age. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 17: 1026-1033, 1998
Dagan 1997	Dagan R, Igbaria K, Piglansky L, Melamed R, Willems P, Grossi A and Kaufhold A. Safety and immunogenicity of a combined pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type b-tetanus conjugate vaccine in infants, compared with a whole cell pertussis pentavalent vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 16: 1113-1121, 1997.
Dagan 2000	Dagan R, Amir J, Mijalovsky A, Kalmanovitch I, Bar-Yochai A, Thoelen S, Safary A and Ashkenazi S. Immunization against hepatitis A in the first year of life: priming despite the presence of maternal antibody. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 19: 1045-1052, 2000.
Dagan 2001	Dagan R, Amir J, Ashkenazi S, Hardt K and Kaufhold A. Early responses to nonconjugated polyribosylribitol phosphate challenge as evidence of immune memory after combined diphtheria-tetanus-pertussis-polio-Haemophilus influenzae type b primary vaccination. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 20: 587-592, 2001.
Dutta 2009	Dutta AK, Verghese VP, Pemde H, Mathew LG and Ortiz E. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV//PRP-T vaccine (Pentaxim) booster dose during the second year of life in Indian children primed with the same vaccine. <i>Indian Pediatr</i> 49: 793-798, 2012. (do badania Dutta 2009) Dutta AK, Verghese VP, Pemde HK, Mathew LG and Ortiz E. Immunogenicity and safety of a pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type B conjugate combination vaccine (Pentaxim) with hepatitis B vaccine. <i>Indian Pediatr</i> 46: 975-982, 2009.
Furck 2010	Furck AK, Richter JW, Kattner E, Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization, <i>Journal of Perinatology</i> 2010; 30: 118-121.
Halperin 1999	Halperin SA, King J, Law B, Mills E and Willems P. Safety and immunogenicity of Haemophilus influenzae-tetanus toxoid conjugate vaccine given separately or in combination with a three-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine for the first four doses. <i>Clin Infect Dis</i> 28: 995-1001, 1999
Kanra 2000	Kanra G, Silier T, Yurdakok K, Yavuz T, Baskan S, Ulukol B, Ceyhan M, Ozmert E, Turkay F and Pehlivan T. Immunogenicity study of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis vaccine used to reconstitute a freeze-dried Haemophilus influenzae type b vaccine (DTaP-IPV//PRP-T) administered simultaneously with a hepatitis B vaccine at two, three and four months of life. <i>Vaccine</i> 18: 947-954, 2000
Lagos 1998	Lagos R, Kotloff K, Hoffenbach A, San M, Abrego P, Ureta AM, Pines E, Blondeau C, Bailleux F and Levine MM. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b conjugate antigens in two-, four- and six-month-old Chilean infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 17: 294-304, 1998.
Li 2011	Li RC, Li FX, Li YP, Hou QM, Li CG, Li YN, Chen FS, Hu XZ, Su WB, Zhang SM, Fang HH, Ye Q, Zeng TD, Liu TX, Li XB, Huang YN, Deng ML, Zhang YP and Ortiz E. Immunogenicity and safety of a pentavalent acellular pertussis combined vaccine including diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus and conjugated Haemophilus influenzae type b polysaccharide for primary vaccination at 2, 3, 4 or 3, 4, 5 months of age in infants in China. <i>Vaccine</i> 29: 1913-1920, 2011. Li RC, Li FX, Li YP, Hou QM, Li CG, Li YN, Chen FS, Hu XZ, Su WB, Zhang SM, Fang HH, Ye Q, Zeng TD, Liu TX, Li XB, Huang YN, Deng ML, Zhang YP and Ortiz E. Antibody persistence at 18-20 months of age and safety and immunogenicity of a booster dose of a combined DTaP-IPV//PRP-T vaccine compared to separate vaccines (DTaP, PRP-T and IPV) following primary vaccination of healthy infants in the People's Republic of China. <i>Vaccine</i> 29: 9337-9344, 2011.
Lim 2007	Lim FS, Han HH, Jacquet JM and Bock HL. Primary vaccination of infants against hepatitis B can be completed using a combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliomyelitis-

	Haemophilus influenzae type B vaccine. Ann Acad Med Singapore 36: 801-806, 2007
Lin 2003	Lin TY, Wang YH, Chang LY, Chiu CH, Huang YC, Tang H and Bock HL. Safety and immunogenicity of a diphtheria, tetanus, and acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine/Haemophilus influenzae type B combination vaccine administered to Taiwanese infants at 2, 4, and 6 months of age. Chang Gung Med J 26: 315-322, 2003.
Madhi 2011	Madhi SA, Cutland C, Jones S, Groome M and Ortiz E. One-year post-primary antibody persistence and booster immune response to a DTaP-IPV//PRP-T vaccine (Pentaxim) given at 18 - 19 months of age in South African children primed at 6, 10 and 14 weeks of age with the same vaccine. S Afr Med J 101: 879-883, 2011.(do Madhi 2011) Madhi SA, Cutland C, Jones S, Groome M and Ortiz E. Immunogenicity and safety of an acellular pertussis, diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus, Hib-conjugate combined vaccine (Pentaxim) and monovalent hepatitis B vaccine at 6, 10 and 14 weeks of age in infants in South Africa. S Afr Med J 101: 126-131, 2011.
Mallet 2000	Mallet E, Fabre P, Pines E, Salomon H, Staub T, Schodel F, Mendelman P, Hessel L, Chrystomalis G, Vidor E and Hoffenbach A. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. Pediatr Infect Dis J 19: 1119-1127, 2000.
Mallet 2004	Mallet E, Matisse N, Mathieu N, Langue J, Boissard F and Soubeyrand B. Antibody persistence against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b (Hib) in 5-6-year-old children after primary vaccination and first booster with a pentavalent combined acellular pertussis vaccine: Immunogenicity and tolerance of a tetravalent combined acellular pertussis vaccine given as a second booster. Vaccine 22: 1415-1422, 2004.
NCT01309646	Protokół badania NCT01309646 z bazy clinicaltrials.gov
Panchareon 2012	Panchareon C, Chotpitayasunondh T, Chuenkitmongkol S and Ortiz E. Long-term immunogenicity assessment of a DTaP-IPV//PRP-T vaccine given at 2, 4, 6 and 18-19 months of age, and immunogenicity and safety of a DTaP-IPV vaccine given as a booster dose at 4 to 6 years of age in Thai children. Southeast Asian J Trop Med Public Health 43: 687-698, 2012.
Pfister 2004	Pfister RE, Aeschbach V, Niksic-Stuber V, et al. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. The Journal of Pediatrics, 2004: 145: 58-66.
Phua 2005	Phua K.B. Quak S.H. Emmanuel S. Goh P.S.C. Han H.H. Hardt K. Bock H.L. A short report on highlights of worldwide development of RIX4414: A Singaporean experience, Vaccine (2006) 24:18 (3782-3783).
Phua 2005	Phua K.B. Quak S.H. Lee B.W. Emmanuel S.C. Goh P. Han H.H. De Vos B. Bock Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants Journal of Infectious Diseases (2005) 192:SUPPL. 1 (S6-S16).
Phua 2005	Phua KB, Quak SH, Lim FS, Goh P, Teoh YL, Datta SK, Han HH and Bock HL. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine in a placebo-controlled rotavirus vaccine study. Ann Acad Med Singapore 37: 546-553, 2008.
Schmitt 2003	Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmole-Thoma B and Ahlers N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaP-IPV-Hib vaccine. Vaccine 21: 3653-3662, 2003.
Schulzke 2005	Schulzke S, Heininger U, Lucking-Famira M, Fahnenstich H, Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunization with pentavalent or hexavalent vaccines Eur J Pediatr 2005: 164: 432-435.
Shao 2011	Shao PL, Lu CY, Hsieh YC, Bock HL and Huang LM. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-IPV/Hib vaccine co-administered with hepatitis B vaccine for primary and booster vaccination of Taiwanese infants. J Formos Med Assoc 110: 415-422, 2011
Sun 2012	Sun Y, Christensen J, Hviid A, et al. Risk of febrile seizure and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and <i>Haemophilus Influenzae</i> type b. JAMA 2012; 307(8): 823-831.
Thisyakorn 2010	Chotpitayasunondh T, Thisyakorn U, Panchareon C, Chuenkitmongkol S and Ortiz E. Antibody persistence after primary and booster doses of a pentavalent vaccine against diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, haemophilus influenzae type B vaccine among Thai children at 18-19 months of age. Southeast Asian J Trop Med Public Health 43: 442-454, 2012 (do badania Thisyakorn 2010) Thisyakorn U, Chotpitayasunondh T, Panchareon C, Chuenkitmongkol S and Ortiz E. Evaluation of an acellular pertussis, diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus, Hib-conjugate combined vaccine (Pentaxim) at 2, 4, and 6 months of age plus hepatitis B vaccine at birth, 2, and 6 months of age in infants in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 41: 450-462, 2010.
Yüksel 2012	Yüksel N, Beyazova U, Balci IF, Aksakal FN, Camurdan AD, Sahin F and Rota S. Immunogenicity of a Haemophilus influenzae type b-tetanus conjugate vaccine when administered separately or in combined vaccines for primary immunization in two consecutive national schedules in Turkey. Int J Infect Dis 16: e354-e357, 2012.




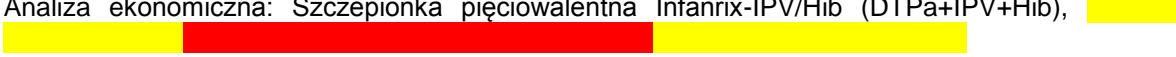

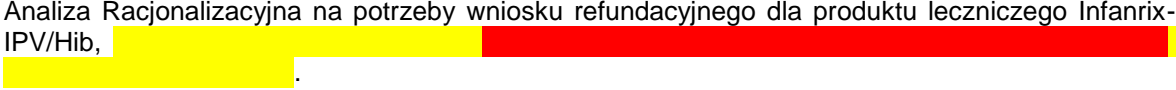


Analiza ekonomiczna

Fagnani 2004

Fagnani F, Le Fur C, Durand I, Gibergy M, Economic evaluation of a combined DTPa, hepatitis B, polio, Hib vaccine. Potential impact of the introduction of Infanrix hexa in the French childhood immunisation Schedule, Eur J Health Econ. 2004 Jun;5(2):143-9.

14. Załączniki

- Zal. 1. 
- Zal. 2. 
- Zal. 3. 
- Zal. 4. Analiza ekonomiczna: Szczepionka pięciowalentna Infanrix-IPV/Hib (DTPa+IPV+Hib), 
- Zal. 5. 
- Zal. 6. Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego Infanrix-IPV/Hib, 
- Zal. 7. Pismo zawierające szczegółowe odpowiedzi na stwierdzone w piśmie MZ-PLR-460-19426-3/KB/13 niezgodności.