



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu
produktu leczniczego Pentaxim
(szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi,
poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus
influenzae typ b)
w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od
ukończenia 6. tygodnia życia, w szczepieniu
uzupełniającym, rok po szczepieniu
pierwotnym, w drugim roku życia**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-14/2014

Data ukończenia: 30 maja 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Sanofi Pasteur Sp. z o.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: (Sanofi Pasteur 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.

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 hemaglutyninie włóknikowej
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 otoczcze 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
BIA – analiza wpływu na budżet
BSC - (ang. <i>Best Supportive Care</i>) – najlepsze leczenie objawowe
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (Kanada)
CEA – analiza kosztów-efektywności (ang. <i>Cost Effectiveness Analysis</i>)
CED – Committee to Evaluate Drugs
CEDAC – Canadian Expert Drug Advisory Committee
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. – <i>Confidence Interval</i>) przedział ufności
CRD - The Centre for Reviews and Dissemination
CUA – (ang. <i>Cost Utility Analysis</i>) analiza kosztów-użyteczności
DN - działanie niepożądane
DTaP, DTPa – (ang. diphtheria, tetanus, pertussis) – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (komponent bezkomórkowy krztuśca)
dTaP/IPV – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy (niskie nasilenie toksoidu błoniczego), tężcowi, koklusz (krztuśca) i polio
DTaP/IPV – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy (wyższe nasilenie toksoidu błoniczego), tężcowi, koklusz (krztuśca) i polio
DTaP-IPV/Hib – (ang. diphtheria, tetanus, pertussis, polio i <i>Haemophilus influenzae</i> b) – skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa), poliomyelitis (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, poliomyelitis (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, poliomyelitis oraz zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (skoniugowana)
DTwP, DTPw – skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (komponenta pełnokomórkowa)
EAN - (ang. <i>European Article Number</i>) – Europejski Kod Towarowy
ELISA – (ang. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>) – test immunoenzymatyczny
EMA – (ang. <i>European Medicines Agency</i>) Europejska Agencja Leków
FDA - (ang. <i>Food and Drug Administration</i>) amerykańska agencja ds. żywności i leków
FHA – hemaglutynina włóknikowa
GMC – (ang. <i>geometric mean antibody concentration</i>) – średnia geometryczna stężenia przeciwciał
GMT – (ang. <i>geometric mean titer</i>) – średnia geometryczna miana przeciwciał
GRADE – (ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>) system służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń
GSK – GSK Services Sp. z o.o.
GUS – Główny Urząd Statystyczny
HAS – <i>Haute Autorité de Santé</i> (Francja)
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</i> b) – bakteria wywołująca zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
Hib/MenC – (ang. H b and meningitis C) – szczepionka skojarzona przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> type b i meningitis C
HIV - (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>) – ludzki wirus niedoboru odporności

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

<p>HRQL - (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>) jakość życia związana ze stanem zdrowia</p> <p>HTA – (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) ocena technologii medycznych</p> <p>ICD-10 - (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>) Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych</p> <p>ICER – (ang. <i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>) inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności</p> <p>ICSI – ang. <i>Institute for Clinical Systems Improvement</i></p> <p>ICUR - (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności</p> <p>INAHTA – (ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)</p> <p>IPV – (ang. <i>inactivated polio vaccine</i>) – inaktywowana szczepionka przeciw polio</p> <p>IQWIG – <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (Niemcy)</i></p> <p>ITT - (ang. <i>Intention-To-Treat</i>) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem</p> <p>JGP - Jednorodne Grupy Pacjentów</p> <p>Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</p> <p>Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)</p> <p>MD – (ang. <i>Mean Difference</i>) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)</p> <p>MenC – (ang. <i>meningococcal group C</i>) – szczepionka przeciwko meningitis C – meningokokowemu zapaleniu opon mózgowych typu C</p> <p>MMR – (ang. <i>measles, mumps, rubella</i>) – szczepionka skojarzona przeciwko takim chorobom jak: odra, świnka i różyczka</p> <p>MZ - Ministerstwo Zdrowia</p> <p>NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia</p> <p>NGC – (ang. <i>National Guideline Clearinghouse</i>)</p> <p>NICE - <i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (W k. Brytania)</p> <p>NIHR – (ang. <i>National Institute for Health Research</i>) Narodowy Instytut ds. Badań nad Zdrowiem</p> <p>NNT – (ang. <i>Number Needed to Treat</i>) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym</p> <p>NOP – niepożądane odczyny poszczepienne</p> <p>p - (ang. <i>p-value</i>) współczynnik istotności statystycznej</p> <p>PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia)</p> <p>PCV7 – siedmiowalentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom</p> <p>PHAC – ang. the Public Health Agency of Canada</p> <p>PICO – (ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i>) schemat: Populacja, Interwencja, Komparator, Efekty zdrowotne</p> <p>PRN – pertaktyna</p> <p>PRP – polisacharyd otoczkowy (fosforan polirybozorybitolu), składnik szczepionki chroniący przed zakażeniem Hib</p> <p>PRP-T- skoniugowana szczepionka przeciwko H b, zawierająca PRP skoniugowany z toksoidem tężcowym</p> <p>PSO - Program Szczepień Ochronnych</p> <p>PSUR – (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>) – Okresowych Raportów Bezpieczeństwa</p> <p>PT – toksoid krztuścowy</p> <p>PTAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Nowa Zelandia)</p> <p>QALY - (ang. <i>Quality-adjusted Life Years</i>) lata życia skorygowane o jakość</p> <p>QOL - (ang. <i>Quality of Life</i>) jakość życia</p> <p>RCT - (ang. <i>Randomized Control Trial</i>) randomizowane badanie z grupą kontrolną</p> <p>RK - Rada Konsultacyjna</p> <p>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. z 2014 r. Nr 0, poz. 4)</p> <p>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)</p> <p>RP - Rada Przejrzystości</p> <p>RR – (ang. – <i>Relative Risk, Risk Ratio</i>) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora</p> <p>RSS – (ang. <i>risk-sharing schemes</i>) instrument podziału ryzyka</p> <p>SAS - (ang. <i>Statistical Analysis System</i>) – system umożliwiający przeprowadzenie randomizacji blokowej</p> <p>SBU – <i>Statens beredning för medicinsk utvärdering</i> (Szwecja)</p> <p>SD - (ang. <i>Standard Deviation</i>) odchylenie standardowe</p> <p>SIGN – <i>The Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> (Szkocja)</p> <p>SMC – <i>Scottish Medicines Consortium</i> (Szkocja)</p>
--

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

śsspz - środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego

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

URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – 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.)

WHO - (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

WMD - (ang. *Weighted Mean Difference*) średnia ważona różnica

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

ZN - zdarzenie niepożądane

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku	11
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	12
2.4. Problem zdrowotny	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	17
3.1. Alternatywne technologie medyczne	17
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	17
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	29
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	29
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy	31
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	31
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	31
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	32
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	45
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	65
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	65
4. Ocena analizy ekonomicznej	68
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	68
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	69
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	72
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy	73
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	73
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	73
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	74
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	75
4.5.4. Obliczenia własne Agencji	75
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej	75
5. Ocena analizy wpływu na budżet	76
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	78
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet	79
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	79
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	83
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet.....	83
<hr/>	
7. Uwagi do zapisów programu lekowego.....	84
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę.....	84
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii	68
9.1. Rekomendacje kliniczne	85
9.2. Rekomendacje refundacyjne	85
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji.....	86
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	86
11. Opinie ekspertów.....	87
12. Kluczowe informacje i wnioski.....	89
13. Źródła.....	95
14. Załączniki	98

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLA-460-20704-2/KB/14

z dnia 03.04.2014 r.

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: **Pentaxim** (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typ b), 1 fiolka z proszkiem + 1 ampułko-strzykawka z zawiesiną po 0,5 ml + 2 igły dołączone do opakowania, kod EAN 5909990625260

Wnioskowane wskazanie: zapobieganie błonicy, tężcowi, krztuścowi i poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez Haemophilus influenzae typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni i inne), w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia, w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:**
- 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

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

- [redacted]

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

- [redacted]

[redacted]

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Sanofi Pasteur Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Sanofi Pasteur Sp. z o.o.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną: brak

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych: patrz tabela

Podmiot odpowiedzialny /Wytwórca	Produkt	Skład/ Wskazanie	Inne
GlaxoSmithKline Biologicals S.A.	Boostrix	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), adsorbowana o zmniejszonej zawartości antygenów	Od 4 r.ż. jako dawka przypominająca, nie zalecana do szczepienia podstawowego
	Boostrix Polio	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa) i poliomyelitis (inaktywowana), adsorbowana,	
	Hiberix	Szczepionka przeciwko zakażeniom haemophilus typ B, skoniugowana	Od 6 tyg. życia
	Infanrix - DTPa	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi bezkomórkowa, złożona adsorbowana	Od 2 m.ż. – szczepienie podstawowe a następnie szczepienie uzupełniające
	Infanrix - IPV + Hib	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi bezkomórkowa, złożona, poliomyelitis inaktywowana i haemophilus typ b skoniugowana, adsorbowana,	Od 2. m.ż. - szczepienie pierwotne oraz jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych wcześniej szczepionych DTP, polio, HiB. Nie jest wskazana powyżej 36 m.ż.
	Infanrix Hexa	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), wirusowemu zapaleniu wątroby typu b i poliomyelitis (inaktywowana) i Haemophilus influenzae typ b (skoniugowana), adsorbowana,	Szczepienie pierwotne i uzupełniające dla dzieci
	Infanrix-IPV	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), wirusowemu zapaleniu wątroby typu b i poliomyelitis (inaktywowana), adsorbowana,	Dzieci od 16 m.ż. do 13 lat włącznie jako szczepienie uzupełniające
	Polio Sabin - oral	Szczepionka przeciwko poliomyelitis, doustna	Osoby w każdym wieku
	Poliorix	Szczepionka przeciwko poliomyelitis inaktywowana	Od 6 tyg. życia
IBSS Biomed S.A	Clodivac	Szczepionka przeciw błonicy i tężcowi, adsorbowana, o zmniejszonej zawartości antygeny	Dzieci od 4 r.ż.
	d/P	Szczepionka przeciw błonicy, adsorbowana	-
	D-Szczepionka błonicza adsorbowana	Szczepionka przeciw błonicy, adsorbowana	Dzieci od 7. tyg. życia do ukończenia 2. r. ż., zgodnie z PSO
	D-Szczepionka błonicza adsorbowana	Szczepionka przeciw błonicy, adsorbowana o zmniejszonej zawartości antygeny	-
	DTP-Szczepionka błonico-tężcowa-krztuścowa adsorbowana	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi, adsorbowana	Szczepienie pierwotne: 2-3/4-5/6 m.ż. Szczepienie uzupełniające: 16–18 m.ż.
	DT-Szczepionka błonico-tężcowa adsorbowana	Szczepionka przeciw błonicy i tężcowi, adsorbowana	Szczepienia podstawowe oraz uzupełniające do 6 r.ż.
	Tetana	Szczepionka przeciw tężcowi, adsorbowana	Dzieci, młodzież i dorośli w ramach PSO, u kobiet w ciąży nieszczepionych
MSD Polska Sp. z o.o	PedvaxHIB	Szczepionka przeciw haemophilus typ b, skoniugowana	Niemowlęta i dzieci w wieku od 2 m.ż. do 6 r.ż.
Novartis Vaccines and Diagnostics GmbH	Td-pur	Szczepionka przeciw błonicy i tężcowi, adsorbowana, o zmniejszonej zawartości antygeny	Od 4r.ż.
Sanofi Pasteur MSD SNC / Sanofi Pasteur S.A.	Hexyon	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), WZW typu B (rDNA), poliomyelitis (inaktywowana) i haemophilus typ b, (skoniugowana), adsorbowana	Szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci od 6 tyg.do 24 m.ż.
Sanofi Pasteur S.A	Tripacel	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), adsorbowana,	

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

	Adacel	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), adsorbowana o zmniejszonej zawartości antygenów	Dzieci od 4 r.ż., nastolatki i dorośli po pełnym cyklu szczepienia podstawowego
	Act-HIB	Szczepionka przeciw <i>haemophilus</i> typ b, skoniugowana	Dzieci od 2 m.ż.
	Dultavax	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i poliomyelitis (inaktywowana), adsorbowana o zmniejszonej zawartości antygenów	Dzieci od 4 lat oraz dorośli, jako dawka przypominająca
	Imovax Polio	Szczepionka przeciw poliomyelitis, inaktywowana	Niemowlęta, dzieci i dorośli w szczepieniu podstawowym oraz jako dawki przypominające
	Hexacima	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), WZW typu b i poliomyelitis (inaktywowana) i <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (skoniugowana), adsorbowana	Szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci w wieku od 6 tyg.do 24 m.ż.
Statens Serum Institut	Tdap Szczepionka SSI	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), adsorbowana, o zmniejszonej zawartości antygenów	Szczepienie przypominające od 4 r.ż.
Wytwórnia Surowic i Szczepionek Biomed Sp. z o.o.	Szczepionka tężcowa adsorbowana (T)	Szczepionka przeciw tężcowi, adsorbowana	Osoby dorosłe i dzieci (w określonych sytuacjach)

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 4 kwietnia 2014 r. do AOTM wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia, pismo znak: MZ-PLR-460-20704-2/KB/14 (z dnia 3 kwietnia 2014 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:

- **Pentaxim** (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typu b), 1 fiolka z proszkiem + 1 ampułko-strzykawka z zawiesiną po 0,5 ml + 2 igły dołączone do opakowania, kod EAN 5909990625260,

we wskazaniu:

- zapobieganie błonicy, tężcowi, krztuścowi i poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni i inne), w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia oraz w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia.

Wraz z wnioskiem przekazano następujące analizy:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

Pismem z dnia 8 maja 2014 r., znak: AOTM-DS-4350-14(13)/UC/2014 Prezes Agencji przekazał Ministrowi Zdrowia informację na temat niezgodności przedłożonych analiz dla preparatu Pentaxim względem wymagań określonych w rozporządzeniu 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388). W dniu 22 maja 2014 r. do AOTM wpłynęło uzupełnienie analiz Wnioskodawcy przekazane przez MZ, pismem z dnia 20 maja 2014 r., znak MZ-PLR-460-19426-4/KB/14. Wraz z uzupełnieniami przekazano następujące dokumenty:

- Pismo zawierające szczegółowe odpowiedzi na stwierdzone w piśmie MZ-PLR-460-20740-3/KB/14 niezgodności;

- [redacted]

W niniejszej analizie weryfikacyjnej wykorzystano częściowo treść analizy weryfikacyjnej AOTM-OT-4350-19/2013, dotyczącej wniosku o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej szczepionki Infanrix-IPV/Hib.

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

Wnioskowany produkt leczniczy Pentaxim (szczepionka 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 był Infanrix-IPV/Hib (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typu b), we wskazaniu: czynne uodpornianie dzieci od ukończenia 6. tygodnia życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b, jak również jako dawka uzupełniająca, w drugim roku życia u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw *Haemophilus influenzae* typ b

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Infanrix-IPV/Hib			
„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. 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”	Stanowisko RP nr 245/2013 z dnia 25.11. 2013 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 166/2013 z dnia 25.11.2013 r. w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Infanrix-IPV/H b szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, 0,5 ml proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań	Zalecenia: RP uważa za niezasadne objęcie refundacją szczepionki Infanrix-IPV/Hib. Uzasadnienie: Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, odnoszące się do programów szczepień ochronnych, w celu profilaktyki zachorowań na błonice, tężec, krztusiec, poliomyelitis oraz zakażeń <i>Haemophilus influenzae</i> typu b u dzieci w wieku od 2 mies. do 36 mies., zalecają stosowanie szczepionek skojarzonych pięcio- (DTaP-IPV/H b) oraz sześciokładnikowych (DTaP-IPV-HepB/Hib – uodporniających dodatkowo przeciwko WZW typu B). Wszystkie wytyczne (poza Polskim Programem Szczepień Ochronnych -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. Nie odnaleziono jednak rekomendacji klinicznych odnoszących się do ocenianego produktu. W rekomendacjach, w których wymienione są nazwy szczepionek wskazuje się Pediafel. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych ocenianego produktu. Nie przedstawiono badań porównujących szczepionkę Infanrix IPV/Hib z zalecaną szczepionką Pediafel oraz wybranym komparatorem. Objęcie refundacją jednej ze szczepionek nie zmieni całościowo PSO a spowoduje znaczący wzrost kosztów płatnika publicznego. Rada zwraca uwagę na fakt, że analiza ekonomiczna przeprowadzona przez wnioskodawcę budzi szereg wątpliwości.	Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Infanrix-IPV/Hib, 0,5 ml proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Uzasadnienie: Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, odnoszące się do programów szczepień ochronnych, w celu profilaktyki zachorowań na błonice, tężec, krztusiec, poliomyelitis oraz zakażeń <i>Haemophilus influenzae</i> typu b u dzieci w wieku od 2 mies. do 36 mies., zalecają stosowanie szczepionek skojarzonych pięcio- (DTaP-IPV/H b) oraz sześciokładnikowych (DTaP-IPV-HepB/Hib – uodporniających dodatkowo przeciwko WZW typu b). Wytyczne kliniczne zagranicznych organizacji medycznych zalecają stosowanie szczepionek z bezkomórkową komponentą krztuśca. Nie odnaleziono jednak rekomendacji klinicznych odnoszących się do ocenianego produktu. Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych ocenianego produktu Infanrix-IPV/Hib. Obecnie profilaktykę postępowania w zakresie szczepień ochronnych określa Polski Program Szczepień Ochronnych PSO na 2013 oraz jego projekt na 2014 rok. Objęcie refundacją wnioskowanej szczepionki nie zmieni całościowo PSO, ale może spowodować znaczący wzrost kosztów płatnika publicznego.

[Źródło: www.aotm.gov.pl].

2.4. Problem zdrowotny

Definicja immunoprofilaktyki

Populację docelową dla produktu leczniczego Pentaxim stanowią wszystkie dzieci od ukończenia 6. tygodnia życia do podania dawki uzupełniającej, rok po szczepieniu pierwotnym tj. zwykle pomiędzy 16 a 18 m.ż., które mogą być poddane szczepieniom ochronnym w tym przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis oraz zakażeniom wywoływanych 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 krótkim czasie podawana jest 1 lub więcej dawek, co ma na celu wywołanie swoistej odporności humoralnej i komórkowej oraz komórek pamięci immunologicznej;

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

- **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 przedekspozycyjną (wykonywaną przed kontaktem z drobnoustrojem) oraz poekspozycyjną (realizowaną po kontakcie z drobnoustrojem, w przypadku osób nieuodpornionych). [Źródło: Szczekliak 2011]

Szczepionki są to preparaty biologiczne, mające na celu czynną immunoprofilaktykę zawierającą antygeny oraz substancje pomocnicze. [Źródło: Szczekliak 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: Szczekliak 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 trwałe uszkodzenie organizmu;
- **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 niepożądanym a szczepieniem. [Źródło: Szczekliak 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.

[Źródło: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH, strona internetowa: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html, dostęp w dniu 12.05.2014r.]

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 wkluc, 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: Szczekliak 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 6 tyg. życia) jest realizowana zgodnie z Programem Szczepień Ochronny (PSO). Został on dokładnie opisany w rozdziale 3.1.1. niniejszego raportu, omawiającym interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu. Stosuje się w nim skojarzoną szczepionkę przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTPw) oraz monowalentne szczepionki przeciwko Hib i *poliomyelitis*. [Źródło: PSO 2014]

Należy zauważyć, iż Polska jest jedynym krajem Unii Europejskiej, w którym nadal stosuje się szczepionkę DTP, zawierającą pełnokomórkową 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: 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 ukłuc 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 wkluc;
- upraszczają realizację PSO (zmniejszając ryzyko opuszczenia jednego ze szczepień, co poprawia wyszczepialność);
- umożliwiają w odpowiednim czasie zaszczepienie dzieci, u których realizacja PSO jest opóźniona;

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

- 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 (nieuwzględnionych 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 redukcja liczby ukłuć i wizyt koniecznych do realizacji PSO) przeważają nad potencjalnym ryzykiem zdarzeń niepożądanych wynikającym z podania dodatkowej dawki antygeny [Źródło: Rywczak 2012].

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu/ów leczniczego

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Pentaxim (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typu b), 1 fio ka z proszkiem + 1 ampulko-strzykawka z zawiesiną po 0,5 ml + 2 igły dołączone do opakowania, kod EAN 5909990625260
Substancja czynna	<i>Vaccinum diptheriae, tetani, pertusis sine cellulis ex elementis praeparatum, poliomyelitis inactivatum et haemophilii stirpi b conigatum adsorbatum</i> 1 dawka szczepionki (0,5 ml) po rekonstytucji zawiera: <ul style="list-style-type: none"> • Toksoid błonicy¹ - nie mniej niż 30 j.m.; • Toksoid tężcowy¹ - nie mniej niż 40 j.m.; • Antygeny Bordetella pertussis: <ul style="list-style-type: none"> ◦ Toksoid¹ - 25 mikrogramów, ◦ Hemaglutynina włókienkowa¹ - 25 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, skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym – 18-30 mikrogramów.
Droga podania	domięśniowo
Mechanizm działania	skojarzona szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi i poliomyelitis i zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b grupa farmakoterapeutyczna: bakteryjne i wirusowe szczepionki skojarzone, kod ATC J07CA06

¹ adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym - 0,3 miligrama Al³⁺; ² lub ekwiwalent tej ilości antygeny określony za pomocą odpowiednich metod immunochemicznych

[Źródło: ChPL PENTAXIM z dn. 27.09.2012]

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej (patrz: Tabela 2) dopuszczone do obrotu są również inne opakowania dla danej nazwy handlowej:

- 1 fioł. proszku + 1 amp.-strzyk 0,5 ml z igłą – kod EAN 5909991013011
- 1 fioł. proszku + 1 amp.-strzyk. z zawiesiną 0,5 ml bez igły – kod EAN 5909990625284
- 10 fioł. proszku + 10 amp.-strzyk. bez igły z zawiesiną 0,5 ml + 20 igieł – kod EAN 5909991015329
- 10 fioł. proszku + 10 amp.-strzyk. z igłą z zawiesiną 0,5 ml – kod EAN 5909991015305
- 20 fioł. proszku + 20 amp.-strzyk 0,5 ml z igłą – kod EAN 5909991013028
- 20 fioł. proszku + 20 amp.-strzyk. z zawiesiną 0,5 ml bez igły – kod EAN 5909990625277

[Źródło: Obwieszczenie Prezesa URPLW MiPB z dn. 21.03.2014]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Narodowa
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu 2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	16.12.2003
Wnioskowane wskazanie	Szczepionka PENTAXIM jest stosowana w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi i poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagiłośni i inne), - w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia, - w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia. Szczepionka ta nie zapobiega zakażeniom wywołanym przez inne typy <i>Haemophilus influenzae</i> ani zapaleniom opon mózgowo-rdzeniowych wywołanym przez inne drobnoustroje.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	<u>Szczepienie pierwotne:</u> 3 wstrzyknięcia podane w odstępach 1 do 2 miesięcy <u>Szczepienie uzupełniające:</u> 1 wstrzyknięcie po roku po szczepieniu pierwotnym, tj. zwykle pomiędzy 16 a 18 m.ż. <u>Sposób podania:</u> domięśniowo, zaleca się podawanie w środkową część przednio-bocznej części uda
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Brak
Przeciwwskazania	- znana nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą szczepionki PENTAXIM, na jedną z pozostałości z procesu wytwarzania, które mogą być obecne w ilościach śladowych i niewykrywalnych (glutaraldehyd, neomycyna, streptomycyna i polimiksyna B) lub na szczepionki przeciw krztuścowi (bezkomórkowe lub pełnokomórkowe) lub zagrażająca życiu reakcja po poprzednim podaniu szczepionki lub szczepionki zawierającej takie same substancje; - gorączka lub ostra choroba, w tych przypadkach szczepienie musi być przełożone; - postępująca encefalopatia; - encefalopatia w ciągu siedmiu dni po podaniu poprzedniej dawki jakiegokolwiek szczepionki zawierającej antygeny krztuśca (bezkomórkowej lub pełnokomórkowej)
Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie

[Źródło: ChPL PENTAXIM z dn. 27.09.2012]

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.

[Źródło: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm172502.htm>]

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

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

[Źródło: Korespondencja do wniosku refundacyjnego]

Opis proponowanego Programu Szczepień Ochronnych - uwzględniający finansowanie ze środków publicznych PENTAXIM

Tabela 5. Schemat proponowanego Programu Szczepień Ochronnych

wiek [rok życia]	gruźlica	WZW typu B	błonica	tężec	krztusiec	Hib	IPV	odra	świnka	różyczka
1	1 doba życia									
	2 mies. życia		PENTAXIM							
	3-4 mies. życia		PENTAXIM							
	5-6 mies. życia		PENTAXIM							
	7 mies.									
2	13-14 mies. życia									
	16-18 mies. życia		PENTAXIM							
6										
10										
14										
19										

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 obejmowała 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 pełnokomórkowej (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 sześciokomponentowych (DTaP-IPV-HepB/Hib – uodparniających dodatkowo przeciwko WZW typu B). Jedynie wytyczne ACIP z 2011 r. odnoszą się szczegółowo do korzyści oraz negatywnych stron podawania szczepionek skojarzonych. Jako ich zalety wymienia się m.in.: zmniejszenie liczby wstrzyknięć 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.:

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

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 wkluc).

W wytycznych, w których wymieniane są nazwy handlowe szczepionek stosowanych w ramach programów immunizacji dzieci, jako szczepionka skojarzona pięcioskładnikowa DTaP-IPV/Hib wymieniana jest szczepionka Pediacel (programy immunizacji z 2013 r. z: 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, tężcowi, krztuścowi, Polio oraz Hib. Podaje się ją bowiem w wieku minimum 6 tyg. (programy immunizacji z: USA, Nowej Zelandii oraz Australii, jak również treść wytycznych WHO z 2014 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 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej dotyczących immunizacji dzieci i dorosłych ze szczególnym uwzględnieniem analizowanego wskazania: uodpornianie dzieci od 2 mies. życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	AAFP 2014, AAP 2014, ACIP 2011 i 2014, ICSI 2012	<p>Zaleca się generalnie podawanie szczepionek skojarzonych zamiast szczepionek jednoskładnikowych odpowiadających częściom składowym szczepionki skojarzonej. Zgodnie z raportem ICSI z 2012 roku w USA zwyczajowo stosowanymi szczepionkami na:</p> <ul style="list-style-type: none"> błonica, tężec i krztusiec (DTaP) jest Daptacel, Infanrix; DTaP-IPV/Hib jest Pentacel; Hib jest: ActHIB, MenHibrix, PedvaxHIB. <p>BŁONICA, TĘŻEC, KRZTUSIEC (DTaP, zawierająca bezkomórkową komponentę krztuśca)</p> <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. Podanie 5 dawki nie jest konieczne, jeżeli 4 dawkę podano w wieku co najmniej 4 lat. <p>POLIOMYELITIS (szczepionka inaktywowana) IPV</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. 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 (szczepionka skoniugowana)</p> <ul style="list-style-type: none"> minimalny wiek podania: 6 tyg.; podstawowa seria szczepień i dawka przypominająca powinny być stosowane u wszystkich niemowląt. Podstawowa seria szczepionki składa się z 3 dawek (ActHIB, MenHibrix, Pentacel), podawanych w wieku: 2, 4, 6 mies lub 2 dawki (PedvaxHib, COMVAX) podawanych w wieku 2, 4 mies. Natomiast jedna dawka przypominająca powinna być podawana w wieku 12-15 mies. W przypadku szczepionej PRP-OMP (PedvaxHib, Comvax) jeżeli 2 pierwsze dawki były podane poniżej 11 mies. życia, trzecia dawka powinna być podana w 12-15 m.ż. Jeżeli pierwsza dawka została przyjęta w wieku 7- 11 m.ż. to kolejna, druga dawka powinna zostać podana po 4 tyg. przerwie. Natomiast trzecia dawka po 8 tyg. przerwie lub w wieku 12- 15 m.ż. Szczepionka 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, nieszczepionych wcześniej przeciwko zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, szczepionka ta powinna być podawana tylko raz. <p>Dokument ACIP z 2011 r. omawia szczegółowo wady oraz zalety stosowanie szczepionek skojarzonych:</p>

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

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<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: odrze, 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>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 przez 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. Rekomenduje się unikanie podawania dodatkowych dawek antygeny, będącego jednym z 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 analizy ekonomicznej 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>
Wielka Brytania	Green book 2013	<p>Zgodnie z obecnie obowiązującym w Wielkiej Brytanii programem szczepień ochronnych zalecane jest stosowanie następujących szczepionek:</p> <ul style="list-style-type: none"> • DTaP/IPV/Hib – w postaci szczepionki skojarzonej w 2, 3, 4 mies. życia (3 dawki szczepienia podstawowego); • kolejną dawkę szczepionki przeciwko Hib podaje się pomiędzy 12-13 mies. życia, w postaci szczepionki skojarzonej Hib/MenC (meningokoki). • dawkę przypominającą szczepionki 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 szczepionki przeciwko tężcowi, błonicy i Polio – Td/IPV. <p>BŁONICA</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionki przeciwko błonicy są dostępne jedynie w postaci szczepionek skojarzonych, tj.: szczepionek DTaP/IPV/Hib, dTaP/IPV lub DTaP/IPV, Td/IPV; • szczepionki te podawane są zwykle i.m. • mogą być podawane w tym samym czasie co szczepionki MMR, MenC i przeciwko WZW typu B (poszczególne szczepionki powinny być podawane w różne części ciała, a jeżeli nie jest to możliwe, to odległość pomiędzy wstrzyknięciami powinna wynosić 2,5 cm). • szczepienie podstawowe składa się z 3 dawek szczepionki skojarzonej zawierającej toksoid błonicy. Szczepionka DTaP/IPV/Hib 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"> ○ Pediacel (DTaP/IPV/Hib); ○ Repevax (dTaP/IPV); ○ Infanrix IPV (DTaP/IPV); ○ Revaxis (Td/IPV). <p>KRZTUŚCIEC</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 z 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.;

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

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>ponadto stosuje się ją również w celu dokończenia cyklu szczepień ochronnych rozpoczętych innymi szczepionkami;</p> <ul style="list-style-type: none"> w ramach narodowego programu immunizacji dzieci stosowane są następujące szczepionki: <ul style="list-style-type: none"> o Pediacel (DTaP/IPV/Hib); o Repevax (dTaP/IPV); o Infanrix IPV (DTaP/IPV). <p>TĘŻEC</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 z 3 dawek szczepionki skojarzonej zawierającej toksoid tężcowy, z miesięczną przerwą pomiędzy poszczególnymi dawkami; szczepionka DTaP/IPV/Hib 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"> o Pediacel (DTaP/IPV/Hib); o Repevax (dTaP/IPV); o Infanrix IPV (DTaP/IPV); o 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/Hib 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"> o Pediacel (DTaP/IPV/Hib); o Repevax (dTaP/IPV); o Infanrix IPV (DTaP/IPV); o Revaxis (Td/IPV). <p>ZAKAŻENIA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B</p> <ul style="list-style-type: none"> szczepionki przeciwko zakażeniu H b są dostępne w Wielkiej Brytanii w postaci szczepionek skojarzonych tj.: DTaP/IPV/Hib, Hib/MenC; szczepienie podstawowe składa się z 3 dawek szczepień zawierających Hib, z zastosowaniem miesięcznych przerw pomiędzy kolejnymi dawkami; szczepionka DTaP/IPV/Hib 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"> o Pediacel (DTaP/IPV/Hib); o Menitorix (Hib/MenC).
Kanada	PHAC 2013, oraz AHW: AIS (2007-2017), Government of Saskatchewan 2013	<p>BŁONICA, TĘŻEC, KRZTUSIEC</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 błonicy. 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), PEDIACEL (DTaP-IPV-Hib), QUADRACEL (DTaP-IPV). <p>POLIOMYELITIS</p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<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. 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 IPV są: ADACEL-POLIO (Tdap-IPV), BOOSTRIX-POLIO (Tdap-IPV), IMOVAX® Polio (IPV), INFANRIX hexa (DTaP-HB-IPV-Hib), PEDIACEL (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 Hib w 2 mies. życia. Na terenie Kanady szczepionka skojarzona DTaP-IPV-Hib 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). dopuszczonymi do obrotu na terenie Kanady szczepionkami zawierającymi Hib są: Act-HIB (Hib), INFANRIX hexa (DTaP-HB-IPV-H b), PEDIACEL (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 podawania 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); Boostrix (Tdap); ADT Booster (Td). pierwsza dawka DTaP-IPV-HepB/Hib 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 błonicę <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 błonicę <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

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

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<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 H b-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 2014	<p>Zgodnie z rekomendowanym przez WHO schematem immunizacji dzieci, szczepionki uodparniające przeciwko chorobom, obejmowanym przez analizowane wskazanie, powinny być 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 4 tyg., natomiast dawka przypominająca powinna być podawana w wieku: 1-6 lat POLIOMYELITIS – 3 OPV + 1 IPV, WHO rekomenduje dodanie do kalendarza szczepień przynajmniej 1 dawki szczepionki <i>Polio</i> w postaci inaktywowanego wirusa (IPV), minimalny wiek do podania to 6 tyg., a szczepienie podstawowe składa się z 3 dawek – przerwa pomiędzy poszczególnymi dawkami OPV powinna wynosić 4 tyg. Dawka IPV jest używana od 14 tyg. i może być skojarzona z dawką OPV. Brak korzyści ze stosowania dawki uzupełniającej. OPV po ukończeniu serii szczepień pierwotnych. sekwencyjny plan IPV-OPV, co najmniej 2 dawki OPV następnie 1- 2 dawki IPV. WHO rekomenduje podawanie szczepień IPV w 2 m.ż. (np. 3 dawki: plan IPV-OPV-OPV) lub 2 oraz 3-4 m.ż.(np. 4 dawki: plan IPV-IPV-OPV-OPV). Przerwa pomiędzy poszczególnymi dawkami powinna wynosić min 4-8 tyg w zależności od ekspozycji na wirus <i>Polio</i> we wczesnym dzieciństwie. tylko IPV – 3 dawki IPV szczepienia pierwotnego zaczynając od 2 m.ż. (np. 6, 10 oraz 14 tydz.) następnie dawka uzupełniająca po przerwie ok 6 m-cy Hib – WHO rekomenduje następujące 2 plany szczepień: 3 dawki pierwotne bez lub z dawką uzupełniająca lub 2 dawki pierwotne plus 1 uzupełniająca, minimalny wiek podania to 6 tyg. Przerwa pomiędzy poszczególnymi dawkami powinna wynosić min 4 tyg. gdy podaje się 3 dawki pierwotne lub 8 tyg. gdy podaje się tylko 2 dawki pierwotne (podawany razem kolejnymi dawkami DTP), natomiast dla dawki uzupełniającej to 6 miesięcy od ukończenia serii szczepień pierwotnych.
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 tylko 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-H b); Infanrix IPV (DTaP-IPV); Pediacel (DTaP-IPV-Hib); Quadracel (DTaP-IPV); Tripacel (DTaP). szczepionka Pediacel 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 połączeniu 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>TEŻEC</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-H b); Infanrix IPV (DTaP-IPV); Pediacel (DTaP-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"> ○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); ○Infanrix IPV (DTaP-IPV); ○Pediaceł (DTaP-IPV-Hib); ○Quadracel (DTaP-IPV); ○Tripacel (DTaP). • 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 następującej 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-Hib), Infanrix IPV (DTaP-IPV), Pediaceł (DTaP-IPV-Hib), Quadracel (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 następującej 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-Hib); Menitorix (Hib-MenCCV), Pediaceł (DTaP-IPV-Hib). • 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 Hib: 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 (H b-MenCCV). <p>SCHEMAT 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 2014	<p>Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych 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.</p> <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>Poliomye</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="5">1</td> <td>1 doba życia</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> </tr> <tr> <td>3-4 mies. życia</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> </tr> <tr> <td>7 mies.</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">2</td> <td>13-14 mies. życia</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> </tr> <tr> <td>6</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> </tr> <tr> <td>14</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> </tr> </tbody> </table> <p>*WZW typu B oznacza wirusowe zapalenie wątroby typu B **Hib oznacza inwazyjne zakażenie <i>Haemophilus influenzae</i> typu b *** <i>Poliomyelitis</i> oznacza ostre nagminne porażenie dziecięce</p> <p>BŁONICA, TĘŻEC, KRZTUŚCIEC</p> <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 2 miesiąca życia, po 6-8 tyg. od szczepienia przeciw gruźlicy i WZW typu B); • szczepionka z komponentą bezkomórkową krztuśca (DTaP, i.m.) jest podawana w ramach PSO jedynie: dzieciom z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepionka pełnokomórkowa (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 (2x 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.; • trzecią dawkę przypominającą 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. <p>ZAKAŻENIA HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionka podawana i.m. lub s.c. Trzy dawki szczepienia podstawowego przeciw Hib podawane są w odstępach 6-8 tyg. (rozpoczynając od 7-8 tyg. życia) w 1 r.ż.; • 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 DZIECIĘCE)</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 	wiek [rok życia]	gruźlica	WZW typu B*	błonica	tężec	krztusiec	Hib**	Poliomye	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**	Poliomye																																																																																		
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																																																																																									

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

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>towarzyszących szczepieniom);</p> <ul style="list-style-type: none">• 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.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typ b w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

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>„Aktualnie dzieci są szczepione monowalentną szczepionką DTP z komponentą komórkową przeciwkrztuścową oraz dodatkowo przeciw POLIO i HiB.”</p>	<p>„podanie jednej szczepionki pięciowalentnej zastąpi trzy szczepionki podawane jednocześnie” (w ramach PSO 2014 – przyp. analityka)</p>	-	<p>Wszystkie zarejestrowane szczepionki są skuteczne.</p>	<p>Szczepionki wieloskładnikowe z bezkomórkową komponentą przeciwkrztuścową są rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego.</p>
Prof. dr hab. n. med. Ewa Bernatowska Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Immunologii Klinicznej	<p>Szczepienia DTP obecnie wykonywane w 4. dawkach (PSO 2014) podawanych 3-krotnie w odstępach 6-8 tygodni (szczepienie pierwotne) w 1 r.ż. oraz jeden raz w 2 r.ż. (szczepienie uzupełniające). Obecnie refundowana jest szczepionka pełnokomórkowa przeciwko krztuścowi, jedynie w przypadku przeciwwskazań, stosowana jest szczepionka bezkomórkowa.</p> <p>Szczepionkę IPV podaje się na przełomie 3 i 4 m.ż. (pierwsza dawka), jednocześnie z drugą dawką DTP, natomiast 2. dawkę IPV podaje się po 6-8 tyg. łącznie z trzecią dawką szczepionki DTP. Kolejna dawka szczepionki IPV (jako szczepienie uzupełniające) podawana jest w 16 – 18 m.ż. dziecka łącznie ze szczepionką DTP.</p> <p>Szczepienie przeciwko Hib realizowane jest w cyklu trzech dawek szczepienia pierwotnego podawanych w pierwszym roku życia dziecka oraz jednej dawki szczepienia uzupełniającego stosowanej w 2 r.ż. dziecka.</p> <p>Aby zmniejszyć liczbę wkluc oraz stres towarzyszący szczepieniom wielu rodziców zakupuje skojarzone szczepionki DTaP-IPV-HIB np. Pentaxim oraz DTaP-IPV-HIB-HBV. Wymienione preparaty skojarzone nie są finansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia (PSO 2014).</p>	<p>Szczepionka DTP lub DTaP oraz pojedyncze szczepionki IPV i Hib aktualnie finansowane przez Ministra Zdrowia z jego budżetu, mogą zostać całkowicie lub częściowo zastąpione przez skojarzoną szczepionkę Pentaxim (DTaP-IPV-Hib). Zastąpienie aktualnie finansowanych szczepionek Pentaximem zależy w dużej mierze od poziomu refundacji ww. produktu. Polska aktualnie jest ostatnim krajem UE, który w swoim PSO nie zakupuje szczepionek skojarzonych.</p>	<p>Szczepienia DTP, IPV oraz Hib są aktualnie finansowane w 100% ze środków publicznych, budżetu Ministra właściwego ds. zdrowia. Koszt pełnego cyklu szczepień waha się pomiędzy 210-230 złotych.</p>	<p>Najskuteczniejszą metodą zapobiegania chorobom zakaźnym są szczepienia ochronne. Skojarzone szczepionki 5-cio walentne mają udowodnioną skuteczność w zapobieganiu błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i inwazyjnym zakażeniom Hib. Szczepionki te są stosowane od wielu lat w Programach Szczepień Ochronnych na całym świecie.</p>	<p>Szczepienia szczepionkami skojarzonymi są po szczepieniach przeciwko pneumokokom wiodącym priorytetem zmian Programu Szczepień Ochronnych (PSO) w Polsce rekomendowanego przez Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia, który zwraca uwagę przede wszystkim na konieczność szczepienia acelularnym krztuścem w miejsce szczepionki zawierającej pełnokomórkowy krztusiec, wreszcie na mniejszą liczbę wkluc – redukcja wkluc z 11 na 4. Mniejsza liczba wkluc to z jednej strony mniejszy stres dla dziecka, z drugiej możliwość szczepienia dodatkowymi szczepionkami zalecanymi dla dzieci do 2 r.ż.</p>
	<p>[...] W załączniku do komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31</p>	<p>Szczepionka pełnokomórkowa (DTwP) lub acelularna (DTaP), czy</p>	<p>Szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi,</p>	<p>Najskuteczniejszą metodą zapobiegania chorobom</p>	<p>Szczepienia szczepionkami skojarzonymi są jednym z dwu</p>

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

	<p>października 2013 roku opublikowany został Program Szczepień Ochronnych, który obowiązuje w roku 2014 (PSO 2014). Zgodnie z informacjami w nim zawartymi, szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>Haemophilus influenzae</i> typ b oraz poliomyelitis, przewidziane są u dzieci w pierwszym roku życia pomiędzy 2. a 6. miesiącem życia oraz w 2. roku życia pomiędzy 16. a 18. miesiącem życia.</p> <p>Szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi są obecnie wykonywane szczepionką DTwP w czterech dawkach (PSO 2014) podawanych trzykrotnie w odstępach 6-8 tygodni jako szczepienie pierwotne w pierwszym roku życia oraz jeden raz w drugim roku życia (szczepienie uzupełniające). Należy zwrócić uwagę na fakt, że w przypadku szczepień przeciwko krztuścowi obecnie refundowana jest szczepionka pełnokomórkowa. W przypadku przeciwwskazań do jej zastosowania oraz u dzieci z niską masą urodzeniową lub urodzonych przed 37 tygodniem ciąży (PSO 2014), stosowana jest szczepionka bezkomórkowa (tzw. acelularna, aP – z ang. acellular Pertussis).</p> <p>Szczepienie przeciwko poliomyelitis w postaci szczepionki inaktywowanej (IPV) podaje się domięśniowo lub podskórnie na przełomie 3 i 4 miesiąca życia (pierwsza dawka), jednocześnie z drugą dawką szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi, natomiast drugą dawkę IPV podaje się po 6-8 tygodniach łącznie z trzecią dawką szczepienia przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi. Kolejna dawka szczepionki IPV (jako szczepienie uzupełniające) podawana jest w 16 – 18 miesiącu życia dziecka łącznie ze szczepionką DTP.</p> <p>Szczepienie przeciwko inwazyjnym zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib) realizowane jest w cyklu trzech dawek szczepienia pierwotnego podawanych w pierwszym roku życia dziecka oraz jednej dawki szczepienia uzupełniającego stosowanej w 2 roku życia dziecka.</p> <p>Aby zmniejszyć liczbę wkluc oraz stres</p>	<p>pojedyncze szczepionki IPV i Hib aktualnie finansowane przez Ministra Zdrowia z budżetu centralnego, mogą zostać całkowicie lub częściowo zastąpione przez skojarzoną szczepionkę Pentaxim (DTaP-IPV-Hib). Zastąpienie aktualnie finansowanych szczepionek przez Ministra Zdrowia Pentaximem zależy w dużej mierze od poziomu refundacji omawianego produktu. Polska aktualnie jest ostatnim krajem Unii Europejskiej, który w swoim PSO nie zakupuje szczepionek skojarzonych pięciowalentnych np. Pentaxim lub sześciowalentnych.</p>	<p>poliomyelitis w postaci szczepionki inaktywowanej (IPV) oraz szczepienie przeciwko inwazyjnym zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib) są aktualnie finansowane w 100% ze środków publicznych, budżetu ministra właściwego ds. zdrowia. Należy nadmienić, iż aktualnie tylko 40% dzieci jest szczepionych w ramach szczepień obowiązkowych, a pozostałe 60% dzieci jest szczepione szczepionkami skojarzonymi, w 100% finansowanymi przez rodziców. Koszt pełnego cyklu szczepień waha się między 400-550 złotych (w zależności od miejsca zakupu przez rodziców).</p>	<p>zakaźnym są szczepienia ochronne. Szczepionki skojarzone pięciowalentne mają udowodnioną skuteczność w zapobieganiu błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b. Szczepionki te są bezpłatne i stosowane od wielu lat w programach szczepień w wielu krajach na świecie.</p>	<p>podstawowych priorytetów zmian w PSO w Polsce rekomendowanych przez Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia (PZEdsPSO). PZEdsPSO zwraca uwagę przede wszystkim na konieczność szczepienia acelularnym krztuścem w miejsce szczepionki zawierającej pełnokomórkowy krztusiec. Zwiększa to bezpieczeństwo szczepień, daje mniejszą liczbę wkluc i mniejszy stres dla dziecka. Ponadto jest możliwość szczepienia dodatkowymi szczepionkami obecnie zalecanymi dla dzieci do 2 roku życia.</p>
--	---	--	---	---	--

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

	<p>towarzyszący szczepieniom wielu rodziców zakupuje skojarzone szczepionki pięciowalentne DTaP-IPV-HIB (np. Pentaxim lub Infanrix IPV+Hib), czy sześciowalentne DTaP-IPV-HIB+HBV (Hexacime, lub Infanrix hexa). Wszystkie wymienione preparaty skojarzone nie są finansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia (PSO 2014).</p>				
--	---	--	--	--	--

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy

Większość z odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej zaleca stosowanie, w analizowanej populacji i wskazaniu, szczepionek 5. bądź 6. składnikowych. Stosowanie szczepionki 3. składnikowej (DTaP) w połączeniu z IPV oraz Hib również jest dopuszczalne przez światowe wytyczne.

Ponadto, zgodnie z informacją przedstawioną przez eksperta klinicznego, zamiana aktualnej praktyki klinicznej w Polsce na stosowanie szczepionek wieloskładnikowych jest jednym z priorytetów PSO.

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Program Szczepień Ochronnych (PSO)		Ze względu na fakt, że szczepienia wykonywane w ramach PSO (DTP/DTaP; IPV; Hib) stanowią aktualną praktykę kliniczną i są finansowane ze środków publicznych (budżet MZ), wybór komparatora należy uznać za zasadny.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania autorzy analizy wnioskodawcy znaleźli publikacje wtórne nawiązujące do ocenianego problemu decyzyjnego:

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

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę i wyniki pracy . Zdecydowano o pominięciu publikacji , ponieważ uwzględniono w niej tylko jedno badanie dotyczące szczepionki Pentaxim, , którego wyniki opisano szczegółowo w ramach niniejszej analizy weryfikacyjnej. Wyniki i wnioski z publikacji są spójne z wynikami analizy klinicznej wnioskodawcy.

Tabela 9. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną Pentaximu, szczepionki skojarzonej przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji
[uwzględniono w analizie wnioskodawcy] Źródła finansowania: wszyscy autorzy opracowania otrzymywali honoraria od Sanofi Pasteur	Cel: Podsumowanie danych klinicznych dotyczących stosowania szczepionki Pentaxim Synteza wyników: jakościowa Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:	Populacja: bd Interwencja: Pentaxim Komparatory: bd Punkty końcowe: bd Metodyka: bd

	Inne: bd
Wyniki i wnioski	
Włączone badania: 17 badań klinicznych, w	
[Redacted]	
Kluczowe wyniki:	
<u>Ocena odpowiedzi immunologicznej</u>	
Szczepienie pierwotne:	
<ul style="list-style-type: none">•ochronne stężenie przeciwciał (seroprotekcja) anty-D, anty-T, anty-polio typ 1-3 i anty-PRP uzyskano u 92,2-100% dzieci,•serokonwersję dla toksoidu krztuścowego i hemaglutyniny włóknikowej uzyskano u 83,9-100% dzieci,•w wyniku zastosowania Pentaximu w porównaniu ze szczepionkami podawanymi osobno uzyskano porównywalną odpowiedź immunologiczną,	
Szczepienie uzupełniające:	
<ul style="list-style-type: none">•wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji były wysokie we wszystkich badaniach,•seroprotekcję względem krztuśca, błonicy, polio typ 1-3 i inwazyjnych zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae typ b</i> uzyskano u 96,8-100% dzieci; wskaźniki serokonwersji w przypadku antygenów krztuśca wynosiły 86-100%,•wartości GMT wzrosły po podaniu szczepionki względem poziomu sprzed szczepienia,•długoterminowa ocena odpowiedzi u dzieci w wieku 5,5 lat wykazała wysoki poziom seroprotekcji wobec wszystkich antygenów po uzupełniającym szczepieniu przy użyciu Pentaximu;	
<u>Ocena bezpieczeństwa</u>	
Szczepienie pierwotne w różnych schematach (14 badań):	
<ul style="list-style-type: none">•we wszystkich badaniach szczepionka Pentaxim odznaczała się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa,•obserwowano niewielką częstość występowania zaczerwienienia i stwardnienia w miejscu iniekcji, ogólnych AEs, a także AEs związanych ze szczepieniem i AEs wymagających interwencji medycznej;•częste AEs: reakcje w miejscu iniekcji, takie jak zaczerwienienie (9,5% iniekcji), gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$, gorączka $\geq 39^{\circ}\text{C}$ i podrażnienie (odpowiednio 9,3%, 0,9% i 15,1%);•reaktogenność po pierwszej dawce była niższa niż po drugiej i trzeciej;	
Szczepienie uzupełniające (10 badań):	
<ul style="list-style-type: none">•stosowanie Pentaximu było dobrze tolerowane,•w porównaniu do cyklu pierwotnego po uzupełniającym szczepieniu częściej obserwowano reakcje w miejscu iniekcji	
Wnioski autorów przeglądu:	
Pentaxim, stosowany w pierwotnym i uzupełniającym cyklu szczepień, w dowolnym schemacie, skutkuje uzyskaniem odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do krztuśca, błonicy, tężca, <i>poliomyelitis</i> i inwazyjnych zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae typ b</i> , która utrzymuje się w długim okresie czasu, po 1-5 latach od szczepienia uzupełniającego. Szczepionka jest dobrze tolerowana, wiąże się z typowymi działaniami niepożądanymi, głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.	
[Redacted]	

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W ramach AKL, dostarczonej przez wnioskodawcę, wykonano przegląd systematyczny w celu odnalezienia opracowań pierwotnych oraz wtórnych.

Wyszukiwanie przeprowadzono w trzech bazach informacji medycznej: Medline (via PubMed), Cochrane Library oraz Embase (via Elsevier). Dodatkowo w AKL, w celu identyfikacji opracowań wtórnych przeszukano bazę CRD (Center for Reviews and Dissemination). Dodatkowo przeanalizowano rejestr badań klinicznych: <http://www.clinicaltrials.gov> oraz Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research.

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań. Datę ostatniego przeszukania źródeł informacji medycznej określono na dzień

Zastosowane źródła informacji odpowiadają wytycznym Agencji. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana odpowiednio do zdefiniowanego problemu klinicznego. W celu weryfikacji wyników przedstawionych przez wnioskodawcę przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne w Agencji w dniu 28 kwietnia 2014 r. Nie zidentyfikowano innych badań niż te, które uwzględniono w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Szczepienie pierwotne u niemowląt od ukończenia 6. tyg. życia oraz szczepienie uzupełniające, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia.	Nieadekwatna populacja	Zgodnie z PSO 2014 szczepienie pierwotne podawane jest (3 dawki) między 2 a 6 m.ż., zaś szczepienie uzupełniające (1 dawka) pomiędzy 16 a 18 m.ż., do ukończenia 2 r.ż.
Interwencja	Pentaxim (Pentavac – inna nazwa handlowa ocenianej szczepionki); stosowana zgodnie z PSO w schemacie szczepienia pierwotnego (3 dawki) i uzupełniającego (1 dawka)	Nieadekwatna interwencja	Brak uwag, schemat podawania skojarzonej szczepionki Pentaxim odpowiada podanemu schematowi w PSO 2014*
Komparatory	Program szczepień ochronnych PSO: oddzielne stosowanie DTwP/DTaP, IPV oraz H b; w schemacie szczepienia pierwotnego (3 dawki) i szczepienia uzupełniającego (1 dawka)	Szczepionka Infanrix-IPV/Hib - nie została przyjęta za komparator.	Według PSO 2014 dziecko dostaje 2 dawki IPV (w 3.-4. oraz 5.6. m.ż.). Dodatkowo bezkomórkowa postać szczepionki przeciw krztuścowi (zawarta w szczepionce Pentaxim), która w Polsce w ramach PSO podawana jest tyko dzieciom urodzonym przed 37. tygodniem ciąży lub z masą urodzeniową < 2,5 kg lub dzieciom z przeciwwskazaniami do podania szczepionki pełnokomórkowej. Wnioskodawca jednak zakłada, że schemat powinien być zgodny z PSO.
Punkty końcowe	Odpowiedź immunologiczna po szczepieniu pierwotnym oraz uzupełniającym: •seroprotekcja (wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał)	Nieadekwatne punkty końcowe	Brak uwag.

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

	<ul style="list-style-type: none"> ▪serokonwersja (≥ 4 wzrost miana przeciwciał) ▪stężenie poszczególnych przeciwciał ochronnych przed i po szczepieniu ▪bezpieczeństwo 		
Typ badań	[redacted]	-	Brak uwag.
Inne kryteria	[redacted]	-	Brak uwag.

* wg PSO 2014 szczepionkę poliomyelitis podaje się jako szczepienie pierwotne – 2 dawki w 3.-4. m.ż. i w 5.-6. m.ż. oraz szczepienie uzupełniające – 1 dawka.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono następujące badania kliniczne:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Badanie dla analizy podstawowej				
[redacted]	<p>[redacted]</p> <p>typ badania: RCT III fazy</p> <p>[redacted]</p> <p>zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i></p> <p>okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego</p> <p>typ hipotezy: <i>non-inferiority</i> w odniesieniu do seroprotekcji oraz serokonwersji pomiędzy porównywanymi szczepionkami/schematami szczepienia</p> <p>analiza: PP analiza skuteczności oraz mITT – ocena bezpieczeństwa</p> <p>utrata z badania: 80 osób</p> <p>Jadad: 2/5</p>	<p>- DTPa--IPV//PRP~T (Pentaxim) w 2, 3 i 4 mies. życia (szczepienie pierwotne) oraz w 18-20 mies. życia (szczepienie uzupełniające)</p> <p>- DTPa--IPV//PRP~T (Pentaxim) w 3, 4 i 5 mies. życia (szczepienie pierwotne) oraz w 18-20 mies. życia (szczepienie uzupełniające)</p> <p>-DTaP + Hib (ActHib) + IPV (Imovax) w 3, 4 i 5 mies. życia (szczepienie pierwotne) oraz w 18-20 mies. życia (szczepienie uzupełniające)</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 w 60 -74 dn.ż. - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci - dzieci które otrzymały komplet dawek szczepienia pierwotnego oraz kwalifikowały się do szczepienia uzupełniającego (szczepienie uzupełniające) <p><u>Kryteria wykluczenia (szczepienie pierwotne):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -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 <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><u>Liczebność populacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - szczepienie pierwotne ogółem: 792 (po 264 dzieci w każdej grupie) - szczepienie uzupełniające ogółem: 719 	<p>immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i H b (wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji, GMC/GMT) – seroprotekcja oraz serokonwersja</p> <p><u>bezpieczeństwo:</u> spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne</p>
Badania dla analizy dodatkowej				
[redacted]	<p>[redacted]</p> <p>typ badania: prospektywne, bez randomizacji</p> <p>zaślepienie: brak,</p> <p>okres obserwacji: 3 dni po każdej iniekcji</p> <p>typ hipotezy: nie podano</p>	<p>Pentaxim w 2., 4., 6., m.ż. (szczepienie pierwotne) oraz w 18-19 m.ż. (szczepienie uzupełniające)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> podanie szczepionki w okresie pierwszych trzech miesięcy życia</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ciężkie choroby neurologiczne lub napady padaczkowe - poważne schorzenia przewlekłe - poważne wady wrodzone podejrzenia upośledzenia układu odporności <p><u>Liczebność populacji:</u> 343 (228 P + 115 U) w grupie Pentaxim</p>	<p><u>bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - miejscowe oraz układowe AEs uprzednio wytypowane - ciężkie AEs
[redacted]	[redacted]	<p>DTPa-IPV//PRP~T (Pentaxim) w 6., 10. i 14. tydzień życia (szczepienie</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci zdrowe 	<p>Immunogenność: w odniesieniu do antygenów:</p>

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

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[redacted]	<p>typ badania: RCT [redacted]</p> <p>zaślepienie: brak, badania typu <i>open-label</i></p> <p>okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego</p> <p>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)</p>	<p>pierwotne) + HBV (Recomvax B/Euvax B) w 0., 6. i 14 tydzień życia (szczepienie pierwotne)</p>	<p>- 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> - 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 typ b</i> - 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> <p><u>Liczebność populacji</u> *ogółem: 424 * uwzględnionej w analizie: 424 * uwzględnionej w ocenie immunogenności: 387 * uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa: 397</p>	<p>błonicy, tężca, krztuśca, polio i H b (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT)</p> <p><u>bezpieczeństwo:</u> spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne</p>
[redacted]	<p>typ badania: RCT</p> <p>zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i> [redacted]</p> <p>okres obserwacji: 1 mies. po szczepieniu uzupełniającym</p> <p>typ hipotezy: nie podano</p>	<p>- DTPa-IPV oraz Act-H b (producent: Pasteur Merieux Connaugh) w 2, 4 i 6 mies. życia (szczepienie pierwotne) oraz w 13 mies. życia (szczepienie uzupełniające)</p> <p>- DTPa-IPV oraz Act-H b (producent: Pasteur Merieux Connaugh) w 3 i 5 mies. życia (szczepienie pierwotne) oraz w 12 mies. życia (szczepienie uzupełniające) - grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję – schemat szczepienia 2+1</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> -dzieci urodzone w terminie (≥ 36 tyg.) -waga urodzeniowa $\geq 2,5$ kg -pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci</p> <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 H b (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT)</p> <p>*bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne</p>
[redacted]	<p>typ badania: prospektywne, jednoramienna faza III [redacted]</p> <p>zaślepienie: brak, badania typu <i>open-label</i></p> <p>okres obserwacji: 1 miesiąc po</p>	<p>DTPa-IPV//PRP~T (Pentaxim) w 6., 10. i 14. tydzień życia (szczepienie pierwotne) oraz w 18-19 miesiąc życia + HBV (Euvax BTM) w 0., 6. i 14 lub 6., 10. i 14. tydzień życia zgodnie z kalendarzem szczepień w Indiach</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</p>	<p>immunogenność odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i H b (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT)</p> <p><u>bezpieczeństwo:</u> spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane</p>

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

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	<p>zakończeniu szczepienia uzupełniającego</p> <p><u>typ hipotezy</u>: brak, przeprowadzono porównanie z historyczną grupą kontrolną</p>		<p>immunologiczną (za wyjątkiem szczepienia przeciwko gruźlicy)</p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzenie w wywiadzie lub podejrzenie przebycia błonicy, krztuśca, tężca, WZW typu B, zakażenia wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae typ b</i> - przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, HBV, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae typ b</i> (za wyjątkiem szczepionki przeciwko WZW typu B) - 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></p> <ul style="list-style-type: none"> - ogółem: 226 - uwzględnionej w analizie: 226 - uwzględnionej w ocenie immunogenności: 224 (pierwotne), 206 (uzupełniająca) - uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa 224 (pierwotne), 207 (uzupełniająca) 	<p>odczyny poszczepienne, niespodziewane</p> <p>niepożądane odczynu poszczepienne, ciężkie</p> <p>niepożądane odczynu poszczepienne</p>
<p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p> <p><u>typ badania</u>: interwencyjne, bez grupy kontrolnej, faza II</p> <p>[redacted]</p> <p><u>zaślepienie</u>: brak, badania typu <i>open-label</i></p> <p><u>okres obserwacji</u>: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia</p> <p><u>typ hipotezy</u>: nie podano</p>	<p>DTPa-IPV//PRP~T (Pentavac) w 2., 3. i 4. miesiąc życia (szczepienie pierwotne)</p> <p>+ HBV (RecombivaxTM)</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 - potwierdzenie w wywiadzie lub podejrzenie przebycia błonicy, krztuśca, tężca, WZW typu B, zakażenia wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae typ b</i> - przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, HBV, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae typ b</i> - 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 matkę 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>immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio H b, HBV (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT)</p> <p><u>bezpieczeństwo</u>:</p> <p>spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczynu poszczepienne, niespodziewane</p> <p>niepożądane odczynu poszczepienne, ciężkie</p> <p>niepożądane odczynu poszczepienne</p>

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

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			<p><u>Liczebność populacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ogółem: 162 - uwzględnionej w analizie: 162 - uwzględnionej w ocenie immunogenności: 162 - uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa: 162 	
<p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p> <p>typ badania: RCT [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i></p> <p>okres obserwacji: 1 mies. po szczepieniu uzupełniającym (13 mies. życia dzieci)</p> <p>typ hipotezy: nie podano</p>	<ul style="list-style-type: none"> - DTPa 2,4,6 mies. życia + OPV w 2,4,6 mies. życia + PRP-T(ActH b) w 3,5,7 mies. życia - grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję - DTPa w 2,4,6 mies. życia + eIPV (Imovax Polio) w 2,4,6 mies. życia + PRP-T (ActHib) w 3,5,7 mies. życia + OPV w 7 mies. życia - grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję - DTPa-eIPV w 2,4,6 mies. życia + PRP-T(ActH b) w 3,5,7 mies. życia + OPV w 7 mies. życia - grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję - DTPa-eIPV w 2,4,6 mies. życia + PRP-T(ActH b) w 2,4,6 mies. życia + OPV w 7 mies. życia - - grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję - DTPa-eIPV//PRP~T w 2,4,6 mies. życia + OPV w 7 mies. życia - wyniki uwzględnione w okresie 1 mies. po szczepieniu pierwotnym (przed przyjęciem doustnej dawki polio) - DTPa/PRP- T w 12 mies. życia + MMR w 12 mies. życia + OPV w 13 mies. życia - grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną 	<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 - 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 jakikolwiek składnik szczepionki - przebyte lub podejrzenie przebycia choroby: błonicy, tężca, krztuśca, zakażeń Hib lub polio <p><u>Liczebność populacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ogółem: 711 - uwzględnionej w analizie: bd 	<p>immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i H b (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT)</p> <p>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
	<p>typ badania: prospektywne badanie bez grupy kontrolnej</p> <p>zaślepienie: brak, badania typu <i>open-label</i></p> <p>okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego</p> <p>typ hipotezy: brak</p>	<p>interwencję</p> <p>Pentavac (DTaP-IPV//PRP~T): w 14.-16. m. ż. (szczepienie uzupełniające)</p> <p>(szczepienie pierwotne w 2.-4. m. ż. wykonane z zastosowaniem Pentacoq - interwencja nieuwzględniona w niniejszym raporcie)</p> <p>(drugie szczepienie uzupełniające w 5-6 r.ż. wykonane z zastosowaniem Tetravac - interwencja nieuwzględniona w niniejszym raporcie)</p>	<p>Kryteria włączenia: nie sprecyzowano formalnych kryteriów</p> <p>Kryteria wykluczenia: nie sprecyzowano</p> <p>Liczebność populacji</p> <p>N = 426 dzieci otrzymało Pentavac w szczepieniu uzupełniającym;</p> <p>N = 161 długoterminowa ocena odpowiedzi immunologicznej, przed podaniem drugiej dawki szczepienia uzupełniającego między 5. a 6. r.ż.</p>	<p>immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i H b (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT)</p>
	<p>typ badania: interwencyjne, faza III</p> <p>zaślepienie: brak, badania typu <i>open-label</i></p> <p>okres obserwacji: 6 miesięcy od zakończenia szczepienia pierwotnego</p> <p>typ hipotezy: nie podano</p>	<p>DTPa-IPV//PRP~T (Pentaxim) w 6., 10. i 14 tydzień życia (szczepienie pierwotne) oraz szczepienie uzupełniające W 18-19 m.ż. + HBV (Heberbiovac HB) w 6., 10. i 14 tydzień życia (szczepienie pierwotne)</p>	<p>Kryteria włączenia:</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>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>Liczebność populacji</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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>immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT)</p> <p>bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne</p>
		- DTPa-HBV-IPV/Hib (Hexavac) w	Kryteria włączenia:	immunogenność w

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

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[redacted]	<p>[redacted]</p> <p>typ badania: RCT [redacted]</p> <p>zaślepienie: brak, badanie typu <i>open</i>, zaślepienie w odniesieniu do personelu laboratorium dokonującego analizy serologicznej próbek krwi</p> <p>okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego</p> <p>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>	<p>2., 4. i 6. miesiąc życia (szczepienie pierwotne)</p> <p>- DTPa-IPV//PRP~T (Pentavac) + HBV (H-B-Vax) w 2., 4. i 6. miesiąc życia (szczepienie pierwotne)</p>	<p>- dzieci zdrowe</p> <p>- pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci</p> <p>- waga urodzeniowa $\geq 2,5$ kg i/lub liczba punktów w skali APGAR>7</p> <p>- czas trwania ciąży ≥ 37 tygodni</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- potwierdzenie w wywiadzie lub podejrzenie przebycia błonicy, krztuśca, tężca, WZW typu B, zakażenia wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b</p> <p>- przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, HBV, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b</p> <p>- przebycie przez matkę szczepienia przeciwko WZW typu B w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie</p> <p>- dzieci urodzone przez matki HBsAg (+) i/lub HIV (+)</p> <p>- dysfunkcja układu immunologicznego lub jej podejrzenie</p> <p>- stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi</p> <p>- wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe</p> <p>- niekontrolowana koagulopatia lub trombocytopenia</p> <p>- wystąpienie w rodzinie przypadku SIDS (zespołu nagłego zgonu niemowląt)</p> <p>- stosowanie przez matki lub niemowlęta przysadkowego hormonu wzrostu</p> <p>- zaburzenia neurologiczne lub ataki padaczkowe w wywiadzie</p> <p>- ostra/ciężka postać choroby</p> <p><u>Liczebność populacji</u></p> <p>- ogółem: 848</p> <p>- uwzględnionej w analizie: 425</p> <p>- uwzględnionej w ocenie immunogenności: 333 (78%)</p> <p>- uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa: 424, 418, 417 [liczba dzieci (równa liczbie szczepionek podanych w badaniu), uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa po przyjęciu poszczególnych dawek – kolejno I, II i III.]</p>	<p>odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i H b (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT)</p> <p><u>bezpieczeństwo:</u> spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne</p>
[redacted]	<p>[redacted]</p> <p>typ badania: wieloośrodkowe badanie typu <i>follow-up</i>, bez grupy porównawczej [redacted]</p> <p>zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i></p> <p>okres obserwacji: 2 mies. po szczepieniu przypominającym</p> <p>typ hipotezy: nd</p>	<p>DTPa-IPV (Tetravac) w wieku 5-6 lat (szczepienie przypominające)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- dzieci urodzone w terminie (≥ 36 tyg.)</p> <p>- waga urodzeniowa $\geq 2,5$ kg</p> <p>- pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci</p> <p>- dzieci które otrzymały komplet dawek szczepienia pierwotnego oraz szczepienie uzupełniające w ramach wcześniej przeprowadzonych badań II fazy (Pentavac)</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> brak</p> <p><u>Liczebność populacji</u></p> <p>- ogółem: 234</p> <p>- uwzględnionej w analizie: 234</p>	<p>immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i H b (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT)</p> <p><u>bezpieczeństwo:</u> spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne</p>
[redacted]	[redacted]	<p>DTPa-IPV (Tetraxim) w wieku 4-6 lat (szczepienie przypominające)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>- dzieci urodzone w terminie (≥ 36 tyg.)</p> <p>- waga urodzeniowa $\geq 2,5$ kg</p>	<p>immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca,</p>

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

Badanie, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[redacted]	<p>typ badania: badanie opisowe [redacted]</p> <p>zaślepienie: brak, badanie typu <i>open-label</i></p> <p>okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia przypominającego</p> <p>typ hipotezy: brak, porównanie z historyczną grupą kontrolną</p>		<p>- pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci</p> <p>- dzieci które otrzymały komplet dawek szczepienia pierwotnego oraz szczepienie uzupełniające w ramach wcześniej przeprowadzonych badań II fazy</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - wrodzone lub nabyte niedobory odporności lub stosowanie terapii immunosupresyjnej - ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakiegokolwiek 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 <i>Haemophilus influenzae</i> 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 <p><u>Liczebność populacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ogółem: 123 - uwzględnionej w analizie: 123 	<p>polio i H b (wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji, GMC/GMT)</p> <p><u>bezpieczeństwo:</u> spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne</p>
[redacted]	<p>typ badania: prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej [redacted]</p> <p>zaślepienie: brak, badania typu <i>open-label</i></p> <p>okres obserwacji: 30-42 dni po zakończeniu szczepienia uzupełniającego</p> <p>typ hipotezy: brak</p>	<p>DTaP-IPV//PRP~T (Pentaxim) w 18.-24. m.ż. (szczepienie uzupełniające)</p> <p>jako szczepienie pierwotne dzieci otrzymały sześciowalentną szczepionkę Hexavac</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdrowe dzieci, - wiek 18-24 miesiące - ukończenie szczepienia pierwotnego z użyciem szczepionki Hexavac <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - rozpoznane lub podejrzewane zaburzenia układu odpornościowego lub inne poważne schorzenia, w tym zaburzenia neurologiczne - koagulopatia lub napady padaczkowe - temperatura $\geq 37,1^{\circ}\text{C}$ - wcześniejsze szczepienie uzupełniające przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez Hib lub HBV (z wyjątkiem szczepionki OPV, która była podana dzieciom w ramach narodowego programu szczepień) - wcześniejsze zakażenie błonią, krztuścem, tężcem, Hib lub poliomyelitis - otrzymanie leku lub szczepionki w fazie badań w ciągu 30 dni przed badaniem - wcześniejsze leczenie immunosupresyjne - przetoczenie immunoglobulin lub jakiegokolwiek produktów krwiopochodnych w ciągu 14 dni przed włączeniem lub planowane przetoczenie powyższych produktów leczniczych - reakcje alergiczne w wywiadzie 	<p><u>immunogenność</u> w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i H b (wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji, GMC/GMT)</p> <p><u>bezpieczeństwo</u></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"> - encefalopatia - epizody hipotoniczno-hiporeaktywne - gorączka $\geq 39,1^{\circ}\text{C}$ mierzona pod pachą lub $\geq 40^{\circ}\text{C}$ mierzona w odbyciu trwająca 7 dni - napady padaczkowe lub inne zaburzenia neurologiczne będące następstwem wcześniejszego szczepienia przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi - udział w innym badaniu klinicznym <p><u>Liczebność populacji</u> ogółem: 156</p>	
<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p> <p>typ badania: interwencyjne</p> <p>[redacted]</p> <p>zaślepienie: brak, badania typu <i>open-label</i></p> <p>okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego</p> <p>typ hipotezy: brak, przeprowadzono porównanie z historyczną grupą kontrolną</p>	<p>DTPa-IPV//PRP~T (Pentaxim) w 2., 4. i 6. miesiąc życia (szczepienie pierwotne) oraz 18-19 miesiąc życia (szczepienie uzupełniające) + HBV (Recomvax/Euvax) w 2. i 6. miesiąc życia</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 - przebycie szczepienia przeciwko WZW typu B w pierwszej dobie życia <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 włączania do badania - alergia na którykolwiek ze składników szczepionki - stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi - niekontrolowana koagulopatia lub trombocytopenia <p><u>Liczebność populacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ogółem: 186 - uwzględnionej w analizie: 186 - uwzględnionej w ocenie immunogenności: 173 (pierwotne), 161 (uzupełniające) - uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa: 186 (pierwotne), nd (uzupełniające) 	<p><u>immunogenność w odniesieniu do antygenów:</u> błonicy, tężca, krztuśca, polio H b (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT)</p> <p><u>bezpieczeństwo:</u> spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne, zgony</p>
<p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p> <p>typ badania: RCT, faza II</p> <p>[redacted]</p> <p>zaślepienie: brak, badania typu <i>open-label</i></p> <p>okres obserwacji: 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego</p>	<ul style="list-style-type: none"> - DTPa-IPV//PRP~T (Pentaxim) w 2., 4. i 6. miesiąc życia (szczepienie pierwotne) oraz 18. miesiąc życia (szczepienie uzupełniające) + HBV (Engerix B Pediátrico) w 2., 4. i 6. miesiąc życia (szczepienie pierwotne) - DTPa-HBV-IPV/Hib (Hexaxim) w 2., 4. i 6. miesiąc życia (szczepienie pierwotne) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <p>Szczepienie pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zdrowe dzieci, urodzone w terminie (≥ 37. tydzień ciąży) - wiek 50-70 dni - masa urodzeniowa $\geq 2,5$ kg - brak przeciwciał HBsAg u matki w trzecim trymestrze ciąży - brak wcześniejszego szczepienia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b i HBV <p>Szczepienie uzupełniające:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wcześniejsze pierwotne szczepienie z wykorzystaniem Pentaximu i Engerixu 	<p><u>immunogenność w odniesieniu do antygenów:</u> błonicy, tężca, krztuśca, polio, Hib, HBs (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT)</p> <p><u>bezpieczeństwo:</u> 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
	<p><u>typ hipotezy</u>: badanie typu <i>non-inferiority</i>: szczepionka sześciowalentna (Hexaxim) nie gorsza od szczepionki pięciowalentnej (Pentaxim) stosowanej w koadministracji ze szczepionką</p>		<p>lub szczepionki DTaP-IPV-HepB-PRP~T</p> <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> - infekcja w temperaturę $\geq 38^{\circ}\text{C}$ w dniu włączania 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 <p><u>Liczebność populacji</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 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) 	<p>niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne, zgony</p>
<p>[redacted]</p>	<p>[redacted]</p> <p><u>typ badania</u>: badanie opisowe</p> <p>[redacted]</p> <p><u>zaślepienie</u>: brak, badanie typu <i>open-label</i></p> <p><u>okres obserwacji</u>: nd (pobranie próbek krwi do oceny immunologicznej następowало od razu po podpisaniu zgody na udział w badaniu)</p> <p><u>typ hipotezy</u>: nie podano</p>	<ul style="list-style-type: none"> - DTwP (Triple Antigen) + OPV (Sabin Trivalent) + Hib (Act-Hib) - grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję - DTwP, OPV, Hib (1. i 2. dawka); DTPa-IPV/PRP~T 3.dawka (Pentaxim) - grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję - DTPa-IPV/PRP~T (Pentaxim) w 3, 4 i 5 mies. życia (szczepienie pierwotne) 	<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 - dzieci które otrzymały komplet dawek szczepienia pierwotnego oraz kwalifikowały się do szczepienia uzupełniającego <p><u>Kryteria wykluczenia</u>: brak</p> <p><u>Liczebność populacji (szczepienie pierwotne)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - ogółem: 449 - uwzględnionej w analizie: 204 	<p>immunogenność w odniesieniu do antygenów: PRP-T (wskaźnik seroprotekcji, GMC/GMT)</p>

W poniższej tabeli przedstawiono metody pomiaru punktów końcowych w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Tabela 12. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy - poziom przeciwciał warunkujących odporność u dzieci szczepionych szczepionką DTPa-IPV/Hib w badaniach włączonych do przeglądów wnioskodawcy

Przeciwciało	Metoda oceny	Badania	Poziom przeciwciał	Status serologiczny
Anty-błonica	ELISA	[REDACTED]	$\geq 0,01, \geq 0,1$ IU/ml	seroprotekcja
	mikrometaboliczny test inhibicji na komórkach VERO ^a	[REDACTED]	$\geq 0,01, \geq 0,1$ IU/ml	
	EIA	[REDACTED]		
	test seroneutralizacji	[REDACTED]		
Anty-tężec	ELISA	[REDACTED]	$\geq 0,01, \geq 0,1$ IU/ml	seroprotekcja
	EIA	[REDACTED]		
Anty-PRP	ELISA	[REDACTED]	$\geq 0,15$ µg/ml (ochrona krótkoterminowa) oraz $\geq 1,0$ µg/ml (ochrona długoterminowa)	seroprotekcja
	Farr-type RIA	[REDACTED]		
	EIA	[REDACTED]		
	RIA	[REDACTED]	$\geq 0,15$ mg/ml	
Anty-krztusiec	ELISA	[REDACTED]	4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT oraz anty-FHA	serokonwersja
		[REDACTED]	4-krotny wzrost miana anty-PT, anty-FHA oraz dodatkowo 8-krotny dla anty-PT	
		[REDACTED]	4-krotny oraz 32-krotny wzrost miana anty-PT, anty-FHA	
Anty-HBs	RIA	[REDACTED]	≥ 10 mIU/ml	seroprotekcja
	VITROS, chemiluminescencja	[REDACTED]		
	ELISA	[REDACTED]		
Anty-polio [^]	Test neutralizacji ^{^^}	[REDACTED]	≥ 8 1/dil	seroprotekcja
	Test mikroneutralizacji	[REDACTED]		
	Test seroneutralizacji neutralizacji	[REDACTED]		

[^] ≥ 5 [1/di] dla wszystkich typów polio: w badaniu [REDACTED]; RIA – (ang. radioimmunoassay), ^{^^}antygen PT był dodatkowo oznaczany metodą seroneutralizacji; w badaniu [REDACTED] nie opisano metod pomiaru punktów końcowych

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

W poniższej tabeli przedstawiono skład szczepionek stosowanych w badaniach klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego.

Tabela 13. Skład szczepionek stosowanych w badaniach włączonych do analizy

Składnik szczepionki w badaniach włączonych do poszczególnych przeglądów	Antygeny krztuśca (<i>Bordetella pertussis</i>):			Toksoid błonicy (D)	Toksoid tężcowy (T)	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 (PT)	Hemaglutynina włóknikowa (FHA)	Pertaktyna					
IPV, Imovax	-	-	-	-	-	typ 1 – 40 jednostek antygeny D typ 2 – 8 jednostek antygeny D typ 3 – 32 jednostki antygeny D	-	-
DTaP	≥ 4,0 IU	-	-	≥ 30 IU	≥ 40 IU	-	-	-
ActHIB (PRPT)	-	-	-	-	-	-	10 µg	-
Pentaxim/Pentavac w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b u dzieci od 2 miesiąca życia	25 µg ¹	25 µg ¹	-	≥ 30 IU ^{1,3}	≥ 40 IU ¹	typ 1 – 40 jednostek antygeny D ² typ 2 – 8 jednostek antygeny D ² typ 3 – 32 jednostki antygeny D ²	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 od 2 miesiąca życia;	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
	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	12 µg 20–40 µg	5 µg
	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#
Pentaxim/Pentavac w profilaktyce błonicy, tężca,	25 µg	25 µg ¹	-	≥0,30 ³ IU	≥40 IU	eIPV ² typ 1 – 40 jednostek	10 µg 20 µg	-

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

Składnik szczepionki w badaniach włączonych do poszczególnych przeglądów	Antygeny krztuśca (<i>Bordetella pertussis</i>):			Toksoid błonicy (D)	Toksoid tężcowy (T)	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 (PT)	Hemaglutynina włóknikowa (FHA)	Pertaktyna						
krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b u dzieci od 2 miesiąca życia ¹ ;						antygeny D typ 2 – 8 jednostek antygeny D typ 3 – 32 jednostki antygeny D			
		25 µg	25 µg	-	≥30 IU	≥40 IU	eIPV ² typ 1 – 40 jednostek antygeny D typ 2 – 8 jednostek antygeny D typ 3 – 32 jednostki antygeny D	10 µg	-
		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	12 µg 20–40 µg	-
		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 mg	-

¹ Adsorbowany na uwodnionym wodorotlenku glinu(Al(OH)₃); ² Namnażony w hodowli komórkowej VERO; ³ W publikacji [redacted] 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; w badaniach [redacted] oraz [redacted] nie podawano szczepionki przeciw WZW typu B; ⁴ nie podano składu; w publikacji [redacted] nie podano dokładnego składu szczepionki Pentaxim;

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do głównej części analizy klinicznej włączono 1 badanie randomizowane bez zaślepienia ([redacted]). Zarówno w ocenie wnioskodawcy, jak i w ocenie Agencji, badanie to zostało ocenione na [redacted]. Wynika to z faktu, iż badanie nie było zaślepienie oraz nie został opisany sposób randomizacji.

Ponadto, do poszerzonej analizy efektywności oraz bezpieczeństwa włączono [redacted] - jednoramiennych lub pojedyncze ramiona badań kontrolowanych ([redacted]). Wśród włączonych badań znalazło się:

- [redacted] randomizowanych badań klinicznych ([redacted]);
- [redacted] badanie prospektywne 3-ramienne ([redacted]);
- [redacted] badania prospektywne z historyczną grupą kontrolną ([redacted]), w tym: 2 badania II fazy ([redacted]) oraz 1 badanie III fazy ([redacted]);
- [redacted] badania prospektywne 1-ramienne ([redacted]) w tym 1 badanie III fazy ([redacted]);
- [redacted] badanie obserwacyjne ([redacted]);

- badanie typu *follow-up* (), będące kontynuacją () – badanie RCT), bez grupy kontrolnej;

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Autorzy analizy klinicznej wnioskodawcy () dla oceny efektywności klinicznej, wynikało to z faktu, iż zidentyfikowano tylko 1 badanie RCT spełniające predefiniowane kryteria włączenia do przeglądu systematycznego dla oceny efektywności klinicznej.

Ponadto, do przeglądu systematycznego włączano badania jednoramienne lub pojedyncze ramiona badań kontrolowanych, w celu poszerzonej oceny efektywności klinicznej oraz bezpieczeństwa. W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeprowadzono () badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo szczepienia pierwotnego ()

() oraz () badań klinicznych oceniających bezpieczeństwo szczepienia uzupełniającego (). badania różniły się ze względu na:

- typ badania: badania RCT (); badania prospektywne kontrolowane () oraz prospektywne kontrolowane z historyczną grupą kontrolną (); badania prospektywne bez grupy kontrolnej ();
- rodzaj podanej szczepionki/szczepionek: Pentaxim (); Pentaxim/Pentavac +HBV (); DTPa-IPV + Act-Hib ();
- schemat podawania szczepień pierwotnych i uzupełniających (miesiąc/ tydzień życia, w którym podawane były kolejne dawki szczepień);

Ponadto, z uwagi na brak danych, nie dla wszystkich punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa możliwe było przeprowadzenie () na podstawie wszystkich w/w badań. W związku z powyższymi rozbieżnościami, wnioskowanie z wyników () jest ograniczone.

Ograniczenia analizy klinicznej wg wnioskodawcy

- „Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, bez zaślepienia, zestawiające bezpośrednio Pentaxim ze szczepionkami podawanymi w osobnych iniekcjach. Badanie to zostało przeprowadzone w populacji azjatyckiej, natomiast charakteryzuje się wysoką liczebnością. Celem poszerzenia zakresu oceny efektywności klinicznej Pentaximu analizą objęto także mniej wiarygodne badania bez randomizacji;
- W badaniu () w grupie kontrolnej poszczególne pojedyncze szczepionki, między innymi szczepienia przeciw poliomyelitis, podawano w 3., 4. i 5. miesiącu życia, aby zachować zgodność liczby podań z grupą Pentaximu, natomiast PSO 2014 przewiduje podanie dwóch dawek szczepionki przeciw poliomyelitis (szczepienie pierwotne) w 3-4. miesiącu życia i 5.-6. miesiącu życia. W stosunku do PSO podanie dodatkowej dawki szczepionki przeciw poliomyelitis w grupie kontrolnej nie stanowi istotnego ograniczenia, a podejście konserwatywne, gdyż odpowiedź immunologiczna powinna być nie gorsza niż przy dwóch dawkach szczepionki IPV;
- W badaniu () w grupie kontrolnej dzieci otrzymywały bezkomórkową postać szczepionki przeciw krztuścowi, która w Polsce w ramach Programu Szczepień Ochronnych podawana jest tylko dzieciom urodzonym przed 37. tygodniem ciąży lub z masą urodzeniową < 2,5 kg lub dzieciom z przeciwwskazaniami do podania szczepionki pełnokomórkowej. Takie porównanie stanowi również podejście konserwatywne, zwłaszcza w kontekście analizy bezpieczeństwa, gdyż szczepionka pełnokomórkowa powoduje potencjalnie więcej działań niepożądanych w porównaniu do szczepionki bezkomórkowej ();
- Głównym ocenianym punktem końcowym w większości prób klinicznych i niniejszym raporcie była immunogenność szczepionek (seroprotekcja i serokonwersja). Należy jednak uwzględnić, że porównaniu poddano dwie aktywne interwencje, obejmujące te same substancje podawane w ramach pojedynczej lub osobnych iniekcji i biorąc to pod uwagę, przyjęcie takich punktów końcowych jest zasadne.”

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Ocenę immunogenności autorzy włączonych badań oparli o następujące punkty końcowe: seroprotekcja (odsetek dzieci, u których zaobserwowano poziom przeciwciał po zakończeniu całego cyklu szczepienia)/serokonwersja oraz średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMC/GMT). Materiał badawczy stanowiły próbki krwi szczepionych, które poddano analizie pod kątem obecności przeciwciał po podaniu szczepionki w ramach szczepienia pierwotnego (3 dawki) i/lub uzupełniającego (1 dawka). Analizy

dokonywano 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego oraz bezpośrednio przed i 1 miesiąc po podaniu szczepienia uzupełniającego.

W badaniu [] porównano immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki wysokoskojarzonej Pentaxim w stosunku do szczepień podawanych w oddzielnych iniekcjach w populacji dzieci w wieku co najmniej 2 m.ż. W Tabeli 14 przedstawiono wskaźniki seroprotekcji (ochronny poziom przeciwciał) oraz serokonwersji (co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał) po zakończeniu szczepienia pierwotnego z użyciem szczepionki Pentaxim podawanej w dwóch schematach: w 2. 3. 4. m.ż. (Pentaxim 2-3-4) lub 3. 4. 5. m.ż. (Pentaxim 3-4-5) ze szczepionkami w oddzielnych iniekcjach podawanych w 2. 3. 4. m.ż. (grupa kontrolna). Tabela 14 przedstawia także odsetek dzieci, u których stwierdzono seroprotekcję (%; 95%CI) po podaniu Pentaximu w ramach szczepienia uzupełniającego (w 18- 20 m.ż), tj. ok. 1 miesiąca od podania dawki uzupełniającej. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Wskaźnik seroprotekcji oraz serokonwersji osiągnął poziom ochronny dla większości pacjentów. Hipoteza badawcza ([]) została potwierdzona dla wszystkich antygenów zawartych w szczepionce wysokoskojarzonej, dla obu schematów podania, na podstawie przedziału ufności różnic dla poziomu seroprotekcji/serokonwersji między grupą badaną a kontrolą. Wykazano także słuszność hipotezy [] dla Pentaximu w stosunku do historycznej grupy referencyjnej (z badania []) względem każdego antygeny (odpowiednio 98,0% oraz 99,6% vs 89,1%), obserwowane różnice nie osiągnęły progu [].

Wszyscy uczestnicy badania wytworzyli ochronny poziom przeciwciał względem błonicy, tężca oraz poliovirus typ I. Ponadto wszyscy uczestnicy, za wyjątkiem jednego z grupy kontrolnej oraz po jednym z grupy Pentaxim 3-4-5 i z grupy kontrolnej, uzyskali seroprotekcję odpowiednio względem poliomyelitis typ II oraz typ III.

Wskaźnik serokonwersji dla anty-PT był na podobnym poziomie dla wszystkich grup (100%, 100% i 97,4%, odpowiednio Pentaxim 2-3-4, 3-4-5 i grupa kontrolna). Natomiast dla anty-FHA był wyższy dla grup otrzymujących Pentaxim (98,0%, 99,6% i 89,1, odpowiednio Pentaxim 2-3-4, 3-4-5 i grupa kontrolna).

W przypadku seroprotekcji odnośnie do *H influenzae*, stężenia PRPT $\geq 0,15$ [$\mu\text{g/ml}$] było obserwowane na następującym poziomie: 97,6%, 99,1% oraz 100%, odpowiednio Pentaxim 2-3-4, 3-4-5 oraz grupa kontrolna. Te same wnioski otrzymano również dla stężenia anty-PRPT $\geq 1,0$ [$\mu\text{g/ml}$] (wyliczenia własne wnioskodawcy). Autorzy publikacji zaznaczyli, że wyniki były zbliżone w przypadku uwzględnienia pełnej populacji oraz populacji *per-protocol*; w publikacji przedstawiono wyniki dla populacji *per-protocole*.

Również po szczepieniu uzupełniającym wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji dla analizowanych przeciwciał osiągnął wysoki i porównywalny poziom dla wszystkich badanych grup, za wyjątkiem anty-PT, który był wyższy w grupach z Pentaximem w stosunku do grupy kontrolnej. Wszystkie dzieci z poszczególnych grup (100%) osiągnęły ochronny poziom przeciwciał dla wszystkich analizowanych przeciwciał, za wyjątkiem anty-PT (97,6%, 95,2% i 80,4%, odpowiednio Pentaxim 2-3-4, 3-4-5 i grupa kontrolna) oraz anty-FHA (89,9%, 85,5% i 92,4%, odpowiednio Pentaxim 2-3-4, 3-4-5 i grupa kontrolna). W żadnym przypadku po szczepieniu uzupełniającym nie został osiągnięty próg [] dla Pentaximu w porównaniu z grupą kontrolną.

Natomiast dane z badania [] na temat średniego geometrycznego miana przeciwciał – GMC/GMT przed (*pre*) oraz po (*post*) podaniu szczepienia pierwotnego i uzupełniającego przedstawiono w Tabeli 15.

Wyjściowe średnie geometryczne miano analizowanych przeciwciał było podobne, po czym w odpowiedzi na podane antygeny zawarte w szczepionce znacznie wzrosło dla wszystkich badanych grup 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym oraz uzupełniającym. Nie odnotowano różnic względem GMC/GMT badanych grup dla większości analizowanych antygenów, jednak miana anty-D, anty-PT oraz anty-FHA były nieznacznie większe w przypadku grup Pentaxim 2-3-4 oraz 3-4-5 w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 1,399 IU/ml, 1,583 IU/ml vs 1,047 IU/ml; 194,4 EU/ml, 198,1 EU/ml vs 51,9 EU/ml; 131,5 EU/ml, 137,9 EU/ml oraz 68,7 EU/ml) (patrz: Tabela 15).

Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności – wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji przed i po podaniu szczepionki DTPa-IPV-Hib (Pentaxim) podaną w ramach szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego (przed oraz 1 miesiąc po szczepieniu uzupełniającym - post), badanie ██████████

Badana szczepionka	Anty-błonica ≥0,01 [IU/ml]		Anty-tężec ≥0,01 [IU/ml]		Anty-polio typ I ≥8 [1/dil]	Anty-polio typ II ≥8 [1/dil]	Anty-polio typ III ≥8 [1/dil]	Anty-PRP ≥0,15 [µg/ml] [#]	Anty-PRP ≥1,0 [µg/ml] ^{##}	Anty-krztusiec Anty-PT ≥4-krotny [EU/ml]	Anty-krztusiec Anty-FHA ≥4-krotny [EU/ml]	
	%, (95% CI)											
Seroprotekcja/serokonwersja - szczepienie pierwotne												
Historyczna grupa referencyjna*	100 [95,9; 100]		100 [95,9; 100]		97,0 [91,5; 99,4]	100 [96,4; 100]	99,0 [94,6; 100]	98,0 [93,0; 99,8]	bd	89,6 [81,7; 94,9]	89,5 [81,5; 94,8]	
Pentaxim 2-3-4	100 [98,6; 100,0]		100 [98,6; 100,0]		100 [98,6; 100,0]	100 [98,6; 100,0]	100 [98,6; 100,0]	97,6 [94,9; 99,1]	92,1 [bd.]	100,0 [98,5; 100,0]	98,0 [95,4; 99,4]	
Pentaxim 3-4-5	100 [98,4; 100,0]		100 [98,4; 100,0]		100 [98,4; 100,0]	100 [98,4; 100,0]	99,6 [97,6; 100,0]	99,1 [96,9; 99,9]	95,6 [bd.]	100 [98,4; 100,0]	99,6 [97,6; 100,0]	
Grupa kontrolna	100 [98,4; 100,0]		100 [98,4; 100,0]		100 [98,4; 100,0]	99,6 [97,6; 100,0]	99,6 [97,6; 100,0]	100,0 [98,4; 100,0]	99,6 [bd.]	97,4 [94,4; 99,0]	89,1 [84,3; 92,8]	
██████████	██████████		██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
██████████	██████████		██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	
Badana szczepionka	Anty-błonica		Anty-tężec		Anty-polio typ I ≥8 [1/dil]	Anty-polio typ II ≥8 [1/dil]	Anty-polio typ III ≥8 [1/dil]	Anty-PRP 0,15 [µg/ml] [#]	Anty-PRP 1,0 [µg/ml] ^{##}	Anty-krztusiec Anty-PT ≥4-krotny [EU/ml]	Anty-krztusiec Anty-FHA ≥4-krotny [EU/ml]	
	≥0,01 [IU/ml]	≥0,10 [IU/ml]	≥0,01 [IU/ml]	≥0,10 [IU/ml]								
%, (95% CI)												
Seroprotekcja/serokonwersja – szczepienie uzupełniające												
Pentaxim 2-3-4	pre	100,0 [98,5; 100,0]	65,6 [59,4; 71,5]	100,0 [98,5; 100,0]	99,6 [97,8; 100,0]	94,0 [90,3; 96,6]	88,4 [83,8; 92,1]	87,6 [82,9; 91,4]	99,6 [97,8; 100,0]	74,0 [68,1; 79,3]	ND	ND
	post	100,0 [98,5; 100,0]	100,0 [98,5; 100,0]	100,0 [98,5; 100,0]	100,0 [98,5; 100,0]	100,0 [98,5; 100,0]	100,0 [98,5; 100,0]	100,0 [98,5; 100,0]	100,0 [98,5; 100,0]	100,0 [98,5; 100,0]	97,6 [93,8; 98,6]	89,9 [84,7; 92,8]
Pentaxim 3-4-5	pre	100,0 [98,4; 100,0]	77,8 [71,9; 83,0]	100,0 [98,4; 100,0]	99,6 [97,6; 100,0]	93,9 [90,0; 96,6]	89,5 [84,8; 93,2]	89,1 [84,3; 92,8]	100,0 [98,4; 100,0]	74,8 [68,7; 80,3]	ND	ND
	post	100,0 [98,4; 100,0]	100,0 [98,4; 100,0]	100,0 [98,4; 100,0]	100,0 [98,4; 100,0]	100,0 [98,4; 100,0]	100,0 [98,4; 100,0]	100,0 [98,4; 100,0]	100,0 [98,4; 100,0]	100,0 [98,4; 100,0]	95,2 [90,0; 96,6]	85,5 [79,0; 88,8]
Grupa kontrolna	pre	100,0 [98,4; 100,0]	71,5 [67,2; 75,5]	100,0 [98,4; 100,0]	99,6 [98,5; 99,9]	94,2 [90,4; 96,6]	96,5 [93,1; 98,5]	89,8 [85,1; 93,4]	100,0 [98,4; 100,0]	74,4 [70,2; 78,2]	ND	ND
	post	100,0 [98,4; 100,0]	100,0 [99,2; 100,0]	100,0 [98,4; 100,0]	100,0 [99,2; 100,0]	100,0 [98,4; 100,0]	100,0 [98,4; 100,0]	100,0 [98,4; 100,0]	100,0 [98,4; 100,0]	100,0 [99,2; 100,0]	80,4 [73,4; 84,4]	92,4 [86,7; 94,5]

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



*na podstawie badania klinicznego przeprowadzonego w Francji, dot. szczepionki skojarzonej w schemacie 2-3-4 (); ** ; # Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca krótkotrwałą ochronę; ## Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca długotrwałą ochronę; & ; ND nie dotyczy

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – średnie, geometryczne miana przeciwciał przed i po podaniu szczepionki DTPa-IPV-Hib (Pentaxim) podaną w ramach szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego, badanie

Badana szczepionka		Anty-błonica [IU/ml]	Anty-tężec [IU/ml]	Anty-polio typ I [1/dil]	Anty-polio typ II [1/dil]	Anty-polio typ III [1/dil]	Anty-PRP [µg/ml]	Anty-krztusiec Anty-PT [EU/ml]	Anty-krztusiec Anty-FHA [EU/ml]
		%, (95% CI)							
GMC/GMT przed oraz 1 miesiąc po podaniu trzech dawek szczepionki w schemacie szczepienia pierwotnego									
Pentaxim 2-3-4	pre	0,010 [0,010; 0,012]	0,02 [0,02; 0,02]	7,7 [6,7; 8,8]	6,1 [5,5; 6,7]	4,9 [4,5; 5,3]	0,06 [0,05; 0,07]	1,9 [1,7; 2,0]	3,7 [3,4; 4,1]
	post	0,431 [0,405; 0,459]	2,88 [2,79; 2,98]	322,5 [281,1; 369,9]	166,3 [144,7; 191,0]	587,5 [506,8; 681,0]	4,31 [3,71; 5,02]	98,4 [93,7; 103,4]	92,9 [87,8; 98,3]
Pentaxim 3-4-5	pre	0,010 [0,009; 0,011]	0,02 [0,02; 0,02]	8,1 [7,0; 9,5]	6,6 [5,8; 7,6]	5,1 [4,7; 5,5]	0,05 [0,05; 0,06]	1,9 [1,7; 2,0]	4,0 [3,6; 4,3]
	post	0,516 [0,489; 0,544]	3,02 [2,92; 3,12]	299,2 [258,9; 345,9]	160,1 [138,2; 185,5]	525,5 [451,8; 611,2]	6,32 [5,52; 7,23]	101,5 [96,3; 107,0]	103,6 [97,9; 109,5]
Grupa kontrolna	pre	0,011 [0,010; 0,012]	0,02 [0,02; 0,02]	6,9 [6,1; 7,8]	5,7 [5,3; 6,2]	4,5 [4,2; 4,7]	0,06 [0,05; 0,07]	1,8 [1,6; 1,9]	3,8 [3,5; 4,1]
	post	0,410 [0,390; 0,430]	3,05 [2,94; 3,16]	130,1 [116,9; 144,8]	78,8 [69,8; 88,9]	222,6 [195,7; 253,1]	12,61 [11,21; 14,18]	37,4 [34,9; 40,1]	47,1 [44,0; 50,4]
Badana szczepionka		Anty-błonica [IU/ml]	Anty-tężec [IU/ml]	Anty-polio typ I [1/dil]	Anty-polio typ II [1/dil]	Anty-polio typ III [1/dil]	Anty-PRP [µg/ml]	Anty-krztusiec Anty-PT [EU/ml]	Anty-krztusiec Anty-FHA [EU/ml]
		%, (95% CI)							
GMC/GMT przed (pre) i 1 miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej (post)									
Pentaxim 2-3-4	pre	0,122 [0,115; 0,129]	0,49 [0,46; 0,53]	53,2 [45,2; 62,7]	52,2 [42,5; 64,1]	68,3 [55,2; 84,4]	2,18 [1,86; 2,55]	13,6 [12,6; 14,6]	12,0 [10,7; 13,3]
	post	1,399 [1,291; 1,516]	6,19 [5,82; 6,57]	2405,7 [2142,8; 2701,0]	1688,3 [1498,6; 1902,1]	4223,4 [3713,9; 4802,8]	61,81 [54,35; 70,29]	194,4 [182,8; 206,8]	131,5 [124,0; 139,5]
Pentaxim 3-4-5	pre	0,137 [0,128; 0,147]	0,54 [0,50; 0,58]	59,0 [49,7; 70,2]	62,2 [49,2; 78,5]	68,0 [54,0; 85,7]	2,65 [2,26; 3,11]	14,9 [13,8; 16,1]	14,2 [12,7; 15,9]
	post	1,583 [1,459; 1,719]	6,13 [5,79; 6,49]	2365,3 [2114,5; 2645,8]	1566,0 [1395,5; 1757,3]	4048,9 [3539,1; 4632,0]	81,86 [71,82; 93,30]	198,1 [185,4; 211,6]	137,9 [130,0; 146,3]
Grupa kontrolna	pre	0,106 [0,100; 0,112]	0,64 [0,60; 0,68]	55,6 [47,5; 65,1]	73,4 [59,6; 90,4]	62,2 [50,1; 77,2]	3,76 [3,18; 4,44]	7,5 [7,0; 8,1]	5,2 [4,6; 5,8]
	post	1,047 [0,970; 1,130]	5,63 [5,35; 5,92]	2241,3 [1993,5; 2519,9]	1286,0 [1151,7; 1435,9]	3970,8 [3512,7; 4488,7]	109,33 [94,71; 126,22]	51,9 [47,8; 56,2]	68,7 [64,1; 73,6]

Dodatkowa analiza skuteczności

1) Badania uzupełniające dla szczepionki Pentaxim/Pentavac

Do przeglądu systematycznego włączono [] badań klinicznych, które stanowiły uzupełnienie oceny skuteczności Pentaxim/Pentavac ([]).

Szczepienie pierwotne

Analiza seroprotekcji wykazała, iż zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do błonicy, tężca, *polio* typu I, II oraz typu III stwierdzono u wszystkich dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu w badaniu [] []. Zabezpieczający poziom przeciwciał dla tych samych antygenów w badaniu [] osiągnęło 96,6-100% 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% ([]) - 97,1% ([]) dzieci odnotowano stężenie przeciwciał zapewniające długotrwałą ochronę ($\text{anty-PRP} \geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$).

W odniesieniu do toksoidu krztuścowego odsetek dzieci, u których uzyskano serokonwersję (zdefiniowaną, jako przynajmniej 4-krotny wzrost poziomu przeciwciał po szczepieniu) wynosił 92,4% ([]) do 100% ([]), natomiast w przypadku hemaglutyniny włóknikowej: 93,9% ([]) do 100% ([]).

Szczepienie uzupełniające

Zabezpieczające stężenie przeciwciał miesiąc po podaniu szczepienia uzupełniającego w odniesieniu do błonicy, tężca (poziom odcięcia: $\geq 0,01$ $\mu\text{g/ml}$), *polio* typu I, II, III stwierdzono u wszystkich szczepionych dzieci (tylko w badaniu [] wskaźnik seroprotekcji dla anty-D wyniósł 92,7%). Wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do antygenu PRP (przy poziomie odcięcia wynoszącym $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$) wynosił 97,7-100%, 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 91,7% do 100%, w zależności od jego rodzaju (FHA, PT).

W Tabeli 16 przedstawiono również wyniki oceny długoterminowej immunogenności szczepionki między 5.-6. lub 4.-6. r.ż. Ochronny poziom przeciwciał względem tężca ($\geq 0,01$), błonicy ($\geq 0,01$), *poliomyelitis* oraz PRP u większości zaszczepionych dzieci był wysoki i odpowiednio wyniósł 99-100%, 92,7-95%, 96-100% oraz 97-100%; Natomiast dla anty-PT wyniósł 41-45%.

Tabela 16 Wyniki analizy skuteczności – wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji przed i po podaniu szczepionki DTPa-IPV-Hib (Pentaxim/ Pentavac) podaną w ramach szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego, badania nierandomizowane

Badanie	Populacja	Anty-błonica		Anty-tężec		Anty-polio typ I ≥8 [1/dil]	Anty-polio typ II ≥8 [1/dil]	Anty-polio typ III ≥8 [1/dil]	Anty-PRP ≥0,15 [µg/ml] [#]	Anty-PRP ≥1,0 [µg/ml] ^{##}	Anty-PT ≥4-krotny [EU/ml]	Anty-FHA ≥4-krotny [EU/ml]	
		≥0,01 [IU/ml]	≥0,10 [IU/ml]	≥0,01 [IU/ml]	≥0,10 [IU/ml]								
%, (95% CI)													
Seroprotekcja – szczepienie pierwotne													
	N =116	100 (bd.)	96,6 (bd.)	100 (bd.)	99,1 (bd.)	-	-	-	92,2 (bd.)	67,2 (bd.)	100 (bd.)	100 (bd.)	
	N =122	-	100 (97,4; 100)	-	100 (97,4; 100)	100 (96,8; 100) [^]	100 (96,8; 100) [^]	100 (96,7; 100) [^]	99,3 (96,1; 100)	97,1 (92,8; 99,2)	92,4 (86,4; 96,3)	93,9 (88,2; 97,3)	
	N =204	-	-	-	-	-	-	-	91,2 ^{^^} (bd.)	44,6 ^{^^} (bd.)	-	-	
Seroprotekcja – szczepienie uzupełniające													
	pre	N =114	96,4	27,0	97,3	80,4	-	-	-	-	-	95	100
	post		100	58,8	100	96,5	-	-	-	-	-	100	100
	pre	N =207	82,3 (76,3; 87,4)	14,1 (9,6; 19,8)	100,0 (98,0; 100,0)	84,2 (78,2; 89,2)	98,4 (95,5; 99,7)	97,9 (94,6; 99,4)	98,4 (95,5; 99,7)	90,0 (85,0; 93,8)	60,0 (52,9; 66,8)	-	-
	post		100,0 (98,2; 100,0)	98,0 (95,0; 99,5)	100,0 (98,2; 100,0)	100 (98,2; 100,0)	100,0 (98,2; 100,0)	100,0 (98,1; 100,0)	100,0 (98,1; 100,0)	100 (98,2; 100,0)	99,5 (97,3; 100,0)	96,8 (93,2; 98,8)	91,7 (86,8; 95,2)
	pre	N =426	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	post		100 (bd.)	100 (bd.)	100 (bd.)	100 (bd.)	99 (bd.)	100 (bd.)	100 (bd.)	100 (bd.)	100 (bd.)	100 (bd.)	-
	pre	N =182	95,7 (90,3; 98,6)	12,8 (7,4; 20,3)	100 (97,6; 100)	70,9 (62,9; 78,0)	100 (97,3; 100)	97,2 (93,0; 99,2)	100 (97,2; 100)	65,7 (58,2; 72,7)	25,1 (18,9; 32,2)	-	-
	post		100 (97,9; 100)	100 (97,9; 100)	100 (97,9; 100)	100 (97,9; 100)	100 (97,8; 100)	100 (97,9; 100)	100 (97,8; 100)	100 (97,9; 100)	97,7 (94,3; 99,4)	98,4 (94,4; 99,8)	95,7 (90,8; 98,4)
	pre	N =234	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	post		100 (bd.)	97 (bd.)	100 (bd.)	100 (bd.)	100 [^] (bd.)	100 [^] (bd.)	100 [^] (bd.)	100 (bd.)	100 (bd.)	100 (bd.)	-
	pre	N = 156	97,4 (93,6; 99,3)	51,3 (43,2; 59,4)	100,0 (97,6; 100,0)	100,0 (97,6; 100,0)	98,2 (93,5; 99,8)	99,1 (94,9; 100,0)	98,1 (93,3; 99,8)	92,9 (87,8; 96,4)	62,8 (54,7; 70,4)	-	-
	post		100,0 (97,7; 100,0)	100,0 (97,7; 100,0)	100,0 (97,6; 100,0)	100,0 (97,6; 100,0)	100,0 (97,7; 100,0)	100,0 (96,6; 100,0)	100,0 (96,6; 100,0)	100,0 (97,7; 100,0)	100,0 (97,7; 100,0)	99,2 (95,4; 100,0)	92,3 (86,9; 95,9)
	pre	N =164	72,7 (64,1; 79,4)	12,4 (7,8; 18,5)	100,0 (97,7; 100,0)	88,8 (82,9; 93,2)	97,5 (93,8; 99,3)	99,4 (96,6; 100,0)	95,0 (90,4; 97,8)	94,4 (89,7; 97,4)	57,1 (49,1; 64,9)	-	-

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

	post		100,0 (97,7; 100,0)	95,0 (90,4; 97,8)	100,0 (97,7; 100,0)	100,0 (97,7; 100,0)	100,0 (97,7; 100,0)	100,0 (97,7; 100,0)	100,0 (97,7; 100,0)	100,0 (97,7; 100,0)	99,4 (96,6; 100,0)	96,3 (92,1; 98,6)	93,1 (88,0; 96,5)
	pre	N = 226	74,7 (68,4; 80,3)	5,9 (3,2; 9,8)	100,0 (98,3; 100,0)	72,7 (66,2; 78,5)	100,0 (98,2; 100,0)	99,5 (97,3; 100,0)	98,0 (95,0; 99,5)	75,6 (69,3; 81,1)	18,4 (13,5; 24,2)	-	-
	post		100 (98,3; 100,0)	96,8 (93,6; 98,7)	100,0 (98,3; 100,0)	100,0 (98,3; 100,0)	100,0 (98,3; 100,0)	100,0 (98,3; 100,0)	100,0 (98,2; 100,0)	100,0 (98,3; 100,0)	99,5 (97,4; 100,0)	95,7 (91,9; 98,0)	94,0 (893,9; 96,7)
Seroprotekcja – ocena długoterminowa szczepienia uzupełniającego													
		N = 161	93 (bd.)	49 (bd.)	99 (bd.)	75 (bd.)	94 (bd.)	96 (bd.)	99 (bd.)	100 (bd.)	78 (bd.)	45 (bd.)	-
		N = 233	99 (bd.)	47 (bd.)	95 (bd.)	28 (bd.)	94 (bd.)	96 (bd.)	96 (bd.)	97 (bd.)	60 (bd.)	41 (bd.)	-
		N = 123	92,7 (86,6; 96,6)	60,2 (50,9; 68,9)	100 (97,0; 100,0)	99,2 (95,5; 100,0)	100 (97,0; 100,0)	100 (96,7; 100,0) [§]	100 (96,7; 100,0) [§]	100 (96,7; 100,0) [§]	-	-	-

^ dla anty-polio ≥ 5 [1/dil]; ^^ ocena po 6 m-cu po szczepieniu pierwotnym; 2 wyniki skuteczności oceniana 6 m-cy po szczepieniu pierwotnym;; * wyniki przedstawiono dla grupy nieprzyjmującej szczepionki OPV;

2) Badania uzupełniające dla szczepionki Pentaxim/Pentavac w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B

Do przeglądu systematycznego włączono [] badań klinicznych, w których oceniana była skuteczność Pentaxim/ Pentavac w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B ([] []). Wyniki przedstawionych badań wskazują, że podanie szczepionki Pentaxim/Pentavac w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B, nie wpływa na uzyskiwaną odpowiedź immunologiczną na antygeny wchodzące w skład poszczególnych szczepionek (patrz: Tabela 17).

Szczepienie pierwotne

Wskaźniki seroprotekcji dla antygenów błonicy oraz krztuśca mieściły się odpowiednio w zakresach 97,1-100% oraz 92,9-99,3% dla toksoidu krztuścowego (anty-PT) i 83,9-99,3% dla hemaglutyniny włóknikowej (anty-FHA). U wszystkich dzieci odnotowano zabezpieczający poziom przeciwciał anty-tężec, anty-polio typu I oraz typu III, natomiast wskaźnik seroprotekcji dla przeciwciał anty-polio typu II mieścił się w zakresie 99,3-100%. Poziom przeciwciał dla antygenu Hib (PRP $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$) mieścił się w zakresie 94,6% ([]) – 100% ([]). Natomiast, zabezpieczający poziom przeciwciał anty-HBs został osiągnięty u 97,8-100% dzieci.

Szczepienie uzupełniające

Zabezpieczający poziom przeciwciał po wykonaniu szczepienia uzupełniającego dla anty-błonicy, anty-tężca, anty-polio typu I, anty-polio typu II oraz anty-polio typu III oraz antygenu Hib (PRP $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$) odnotowano u wszystkich dzieci. W przypadku krztuśca wskaźnik seroprotekcji po podaniu szczepienia uzupełniającego dla badania [] wynosił 99,2%, natomiast dla badania [] odnotowano jedynie wskaźnik seroprotekcji przed podaniem szczepienia uzupełniającego – 98,4%.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji przed i po podaniu szczepionki DTPa-IPV-Hib (Pentaxim/ Pentavac) podaną w ramach szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego, badania nierandomizowane ()

Badanie	Populacja	Anty - HBs %, (95% CI)	Anty-błonica %, (95% CI) ≥0,01 [IU/ml]	Anty-tężec %, (95% CI) ≥0,01 [IU/ml]	Anty-polio typ I %, (95% CI)	Anty-polio typ II %, (95% CI)	Anty-polio typ III %, (95% CI)	Anty-PRP %, (95% CI)		Anty-krztusiec %, (95% CI)		
								0,15 µg/ml ¹	1,0 µg/ml ²	Anty-PT	Anty-FHA	
Seroprotekcja/serokonwersja - szczepienie pierwotne												
	162	100 [97,5; 100]	100 [97,5; 100]	100 [97,5; 100]	99,3 [96,3; 99,9]	100 [97,6; 100]	100 [97,6; 100]	98 [94,2; 99,6]	bd	98,9 [88,4; 97,2]	95,9 [91,1; 98,5]	
	425	100 [bd]	99,7 [bd]	100 [bd]	100 [bd]	100 [bd]	100 [bd]	99,7 [bd]	bd	93,7 [bd]	88,6 [bd]	
	424	Grupa A: 99,5 [97,2; 100] Grupa B: 97,8 [94,6; 99,4]	97,1 [94,9; 98,6]	100 [99,0; 100]	100 [99,0; 100]	100 [99,0; 100]	100 [99,0; 100]	98,7 [97,0-99,6]	bd	95,1 [92,2; 97,2]	88,8 [85,0; 91,9]	
	226	bd	99,1 [96,6; 99,9]	100 [98,3; 100]	100 [98,3; 100]	99,1 [96,6; 99,9]	100 [98,3; 100]	98,6 [95,9; 99,7]	bd	93,7 [89,5; 96,6]	85,7 [80,2; 90,1]	
	156	bd	100 [97,6; 100]	100 [97,6; 100]	100 [97,6; 100]	100 [97,6; 100]	100 [97,6; 100]	100 [97,7; 100]	93,6 [88,5; 96,9]	99,3 [96,4; 100]	99,3 [96,2; 100]	
	212	100 [98,1; 100]	100 [98,2; 100]	100 [98,2; 100]	100 [98,2; 100]	100 [98,2; 100]	100 [98,2; 100]	94,6 [90,6; 97,3]	bd	97,5 [94,2; 99,2]	83,9 [78,1; 8,7]	
	271	100 [98,6; 100]	99,6 [98,0; 100]	100 [98,6; 100]	100 [98,6; 100]	100 [98,6; 100]	100 [98,6; 100]	97,4 [94,7; 99,0]	bd	92,9 [88,9; 95,8]	90,0 [85,5; 93,4]	
Seroprotekcja/serokonwersja - szczepienie uzupełniające												
	pre	156	bd	97,4 [93,6; 99,3]	100 [97,6; 100]	98,2 [93,5; 99,8]	99,1 [94,9; 100]	98,1 [93,3; 99,8]	92,9 [87,7; 96,4]	62,8 [54,7; 70,4]	bd	bd
	post		bd	100 [97,7; 100]	100 [97,6; 100]	100 [97,7; 100]	100 [96,9; 100]	100 [96,9; 100]	100 [97,7; 100]	100 [97,7; 100]	99,2 [95,4; 100]	92,3 [86,9; 95,9]
	pre	212	99,4 [96,7; 100]	95,7 [90,3; 98,6]	100 [97,6; 100]	100 [97,3; 99,2]	97,2 [93,0; 99,2]	100 [97,2; 100]	65,7 [58,2; 72,7]	25,1 [18,9; 32,2]	98,4 [94,4; 100]	95,7 [90,8; 98,4]
	post		bd	100 [97,9; 100]	100 [97,9; 100]	100 [97,8; 100]	100 [97,9; 100]	100 [97,8; 100]	100 [97,7; 100]	97,7 [94,3; 99,4]	bd	bd

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL Pentaxim

Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu leczniczego Pentaxim, odnotowanych po wprowadzeniu leku do obrotu¹, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego należą: zaburzenia układu nerwowego (drgawki z/ lub bez gorączki, zespół hipotensyjno-hiperaktywny), zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (wysypka, rumień, pokrzywka), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (ból w miejscu pobrania, duże reakcje w miejscu podania (>50 mm), w tym rozległy obrzęk kończyny od miejsca podania poza jeden lub obydwa stawy), zaburzenia układu immunologicznego (natychmiastowa reakcja nadwrażliwości taka jak obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk Quinckiego, reakcja i wstrząs anafilaktyczny). Działania niepożądane wymienione powyżej były zgłaszane bardzo rzadko, a ich dokładna częstość występowania nie mogła być precyzyjnie obliczona.

Bezpieczeństwo na podstawie badania

Po podaniu szczepionki dzieci były obserwowane przez 30 min. od podania szczepienia w kierunku natychmiastowych działań niepożądanych. Rodzice raportowali wystąpienie oraz częstotliwość występowania działań niepożądanych w ciągu 8 dni: miejscowe - tkliwość, rumień, obrzęk oraz ogólne – gorączka (> 37,1 °C), wymioty, nasiloną płaczliwość, senność, utrata apetytu i drażliwość. Odnotowywano także inne działania niepożądane w okresie 30 dni po podaniu każdej dawki szczepienia oraz ciężkie działania niepożądane występujące w całym okresie trwania badania.

Tabela 18 przedstawia liczbę i odsetek iniekcji/pacjentów opisujących poszczególne miejscowe lub ogólne działania niepożądane uprzednio wytypowane w okresie 8 dni od podania poszczególnej dawki szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego. Według autorów publikacji wszystkie szczepionki były dobrze tolerowane. W przypadku miejscowych działań niepożądanych tkliwość występowała najczęściej, dotyczyła 25–39,5% wszystkich podanych iniekcji. Rumień oraz obrzęk były częstsze dla grupy otrzymującej Pentaxim w porównaniu do grupy kontrolnej, 19,8 -20,8% vs 8,2-8,9%, oraz 11,9- 13,6% i vs 3,5-4,3%% odpowiednio dla szczepienia pierwotnego, gdzie dzieci w grupach otrzymywały różną ilość iniekcji a (). Wyniki dotyczące występowania rumienia oraz obrzęku po szczepieniu uzupełniającym podtrzymują tę tendencję: 36,9-37,1% i vs 10,5-13,6% oraz 26,6-27,5% i vs 3,5-7,5% (). Natomiast gorączka, wymioty oraz nadmierna płaczliwość należały do ogólnych działań niepożądanych występujących najczęściej.

Brak istotnych różnic między dwoma schematami podania Pentaximu w ryzyku wystąpienia większości działań niepożądanych, jedynie częstość występowania wymiotów była większa dla grupy Pentaxim 2-3-4 w porównaniu do Pentaxim 3-4-5.

Tabela 18. Częstość występowania działań niepożądanych w ciągu 8^a dni po każdej dawce szczepienia pierwotnego (SP) oraz uzupełniającego (SU) szczepionki Pentaxim –

Miejscowe działania niepożądane		Pentaxim 2-3-4		Pentaxim 3-4-5		Grupa kontrolna					
						DTaP		PRPT		IPV	
		% (n)									
		SP N = 777	SU N' = 251	SP N = 721	SU N' = 233	SP N = 718	SU N' = 228	SP N = 718	SU N' = 228	SP N = 718	SU N' = 228
łącznie	ogółem	35,3 (274)	47,8 (120)	33,8 (244)	49,4 (115)	29,1 (209)	-	29,2 (210)	33,3 (76)	29,9 (215)	-
	ciężkie	1,2 (9)	9,6 (24)	1,0 (7)	9,0 (21)	0,3 (2)	-	0,4 (3)	1,8 (4)	0,3 (2)	-
tkliwość	ogółem	26,4 (205)	33,9 (85)	25,0 (180)	39,5 (92)	25,8 (185)	25,0 (57)	26,2 (188)	24,6 (56)	27,7 (199)	27,2 (62)
	ciężkie	0,1 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,3 (2)	0,0 (0)	0,3 (2)	0,9 (2)	0,3 (2)	0,9 (2)
rumień	ogółem	20,8 (162)	37,1 (93)	19,8 (143)	36,9 (86)	8,9 (64)	13,6 (31)	8,6 (62)	10,5 (24)	8,2 (59)	11,8 (27)
	ciężkie	0,4 (3)	8,8 (22)	1,0 (7)	6,9 (16)	0,0 (0)	0,4 (1)	0,3 (2)	0,4 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)

¹ Oceniane na podstawie zgłoszeń spontanicznych

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

obrzęk	ogółem	13,6 (106)	27,5 (69)	11,9 (86)	26,6 (62)	4,3 (31)	7,51 (7)	3,6 (26)	5,71 (3)	3,5 (25)	5,31 (2)
	ciężkie	0,9 (7)	6,8 (17)	0,1 (1)	6,0 (14)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,1 (1)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)
Ogólne działania niepożądane	Pentaxim 2-3-4	Pentaxim 3-4-5		Grupa kontrolna							
		DTaP + PRPT + IPV									
	% (n)										
		SP N = 777	SU N' =251	SP N = 721	SU N' =233	SP N = 718			SU N' = 228		
łącznie	ogółem	52,6 (409)	47,0 (118)	51,2 (370)	52,4 (122)	51,5 (370)			39,0 (89)		
	ciężkie	1,8 (14)	1,2 (3)	0,8 (6)	1,7 (4)	2,4 (17)			2,6 (6)		
gorączka	ogółem	28,7 (223)	32,7 (82)	32,3 (233)	37,8 (88)	30,9 (222)			21,5 (49)		
	ciężkie	0,3 (2)	0,8 (2)	0,6 (4)	1,3 (3)	0,8 (6)			1,3 (3)		
wymioty	ogółem	23,8 (185)	6,4 (16)	16,8 (121)	9,4 (22)	16,3 (117)			3,9 (9)		
	ciężkie	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)			0,0 (0)		
nasiloną płacliwość	ogółem	21,0 (163)	15,1 (38)	21,2 (153)	18,5 (43)	27,7 (199)			15,8 (36)		
	ciężkie	0,4 (3)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,4 (1)	0,4 (3)			0,4 (1)		
senność	ogółem	14,8 (115)	6,8 (17)	13,6 (98)	11,2 (26)	13,8 (99)			4,8 (11)		
	ciężkie	0,3 (2)	0,0 (0)	0,1 (1)	0,0 (0)	0,1 (1)			0,0 (0)		
utrata apetytu	ogółem	15,1 (117)	19,5 (49)	17,2 (124)	24,5 (57)	15,9 (114)			14,9 (34)		
	ciężkie	0,5 (4)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,1 (1)			0,0 (0)		
drażliwość	ogółem	16,3 (127)	16,3 (41)	16,4 (118)	18,9 (44)	19,5 (140)			15,8 (36)		
	ciężkie	0,5 (4)	0,4 (1)	0,1 (1)	0,0 (0)	1,1 (8)			0,9 (2)		

; a – pierwszy dzień liczony jest od dnia podania szczepionki; obrzęk ciężki >3 cm; gorączka w stopniu ciężkim > 39 °C; wymioty w stopniu ciężkim ≥ 6 w ciągu 24 h lub częstość wymiotów wymagających nawodnienia; senność w stopniu ciężkim zdefiniowana jako sen przez większość czasu, trudności z obudzeniem; utrata apetytu w stopniu ciężkim gdy odmowa ≥ 3 posiłków w ciągu doby; drażliwość stopnia ciężkiego oznacza nieutulony płacz.

Wykonano ocenę statystyczną różnic w częstości działań niepożądanych w porównaniu do grupy kontrolnej. Przeprowadzenie porównania między badanymi grupami nie było możliwe dla zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji, ponieważ wyniki dla grupy kontrolnej przedstawiono oddzielnie dla każdej podawanej szczepionki i nie można było oszacować skumulowanej liczby dzieci z danymi zdarzeniami niepożądanych.

Tabela 19. Statystyka dotycząca częstości uprzednio wytypowanych działań niepożądanych w ciągu 8^a dni po każdej dawce szczepienia pierwotnego (SP) oraz uzupełniającego (SU) szczepionki Pentaxim –

Ogólne działania niepożądane				Grupa kontrolna DTaP + PRPT + IPV			
		n (%)					
				SP N = 718	SU N = 228		
łącznie	ogółem			370 (51,5)	89 (39,0)		
	ciężkie			17 (2,4)	6 (2,6)		
gorączka	ogółem			222 (30,9)	49 (21,5)		
	ciężkie			6 (0,8)	3 (1,3)		
wymioty	ogółem			117 (16,3)	9 (3,9)		

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

	ciężkie			0 (0,0)	0 (0,0)		
nasilona płacziwość	ogółem			199 (27,7)	36 (15,8)		
	ciężkie			3 (0,4)	1 (0,4)		
senność	ogółem			99 (13,8)	11 (4,8)		
	ciężkie			1 (0,1)	0 (0,0)		
utrata apetytu	ogółem			114 (15,9)	34 (14,9)		
	ciężkie			1 (0,1)	0 (0,0)		
drażliwość	ogółem			140 (19,5)	36 (15,8)		
	ciężkie			8 (1,1)	2 (0,9)		

; a – pierwszy dzień liczony jest od dnia podania szczepionki; obrzęk ciężki >3 cm; gorączka w stopniu ciężkim > 39 °C; wymioty w stopniu ciężkim ≥ 6 w ciągu 24 h lub częstość wymiotów wymagających nawodnienia; senność w stopniu ciężkim zdefiniowana jako sen przez większość czasu, trudności z obudzeniem; utrata apetytu w stopniu ciężkim gdy odmowa ≥ 3 posiłków w ciągu doby; drażliwość stopnia ciężkiego oznacza nieutulony płacz.

Na podstawie wyników umieszczonych w Tabeli 19 można wnioskować, w większości przypadków wystąpienia AEs nie stwierdzono istotnych różnic między [redacted] a grupą kontrolną. Jednak ryzyko wystąpienia wymiotów było wyższe o 25% dla grupy Pentaxim ([redacted]), natomiast ryzyko wystąpienia nasilonej płacziwości ([redacted]) oraz drażliwość w stopniu ciężkim były znacząco niższe dla grupy Pentaxim. Dodatkowo dla szczepienia uzupełniającego zaobserwowano, że wystąpiło podwyższone ryzyko gorączki ([redacted]) oraz utraty apetytu ([redacted]).

W raporcie wnioskodawcy przedstawiono dowolne działania niepożądane zareportowane w ciągu 30 dni od podania szczepionki. Do tych działań niepożądanych dla każdej z badanych grup należały: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, gorączka, biegunka, kaszel, zapalenie jelit, które łącznie występowały u 46,0 – 57,4% uczestników po szczepieniu pierwotnym, jednak tylko u 0,4%, 2,9% vs 2,1% (odpowiednio Pentaxim 2-3-4, 3-4-5 vs kontrola) zostały uznane przez badacza jako związane z podaniem szczepionki oraz 12,7 – 15,5% dla szczepienie uzupełniającego. Miejscowe działania niepożądane występowały u odpowiednio 0,8%, 2,21%, 0,4% pacjentów dla poszczególnych grup, najczęściej obserwowano stwardnienie skóry. Wszystkie różnice są nieistotne statystycznie. Zarejestrowano także 2 przypadki uznane jako ciężkie, związane z podaniem szczepionki, do których należał: siniak w stopniu ciężkim (w grupie Pentaxim 3-4-5) oraz zapalenie tchawicy w umiarkowanym stopniu ciężkości dla szczepienia uzupełniającego.

Zaobserwowano także wystąpienie poważnych działań niepożądanych (SAE):

- szczepienie pierwotne: u 13 dzieci w grupie Pentaxim, najczęstsze to zapalenie płuc, odoskrzelowe zapalenie płuc, brak istotności statystycznej między kontrolą. W grupie Pentaxim 3-4-5 [redacted] z powodu ostrej białaczki monocytowej, określonej jako poważne działania niepożądane i prawdopodobnie nie związanej z zastosowaniem szczepionki;
- szczepienie uzupełniające: u 3 dzieci w grupie Pentaxim: ostre zapalenie migdałków, krowotoczne zapalenie jelit (Pentaxim 2- 3-4), odoskrzelowe zapalenie płuc (Pentaxim 3-4-5) - brak istotności statystycznej między kontrolą.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

1) Badania uzupełniające dla szczepionki Pentaxim/Pentavac

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Pentaxim/Pentavac oceniano na podstawie wyników dla poszczególnych ramion dodatkowo włączonych badań klinicznych. W poniższych tabelach umieszczono wyniki nt. częstości występowania zdarzeń niepożądanych

Szczepienie pierwotne

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, występujących w miejscu podania była niska i dobrze tolerowana. Do najczęściej występujących miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) należał rumień w miejscu podania szczepionki: 0,8- 6,0% ([redacted]), obrzęk: 4,3% ([redacted]) do 7,7% ([redacted]).

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

Częstość występowania uogólnionych NOP była rzadka – zaobserwowano gorączkę 3,4-8,5%, w tym w stopniu ciężkim u 1,7% dzieci (), senność 1,2-2,6%, drażliwość 1.5-5,2% oraz utratę apetytu 1,3% ().

Szczepienie uzupełniające

Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanym w miejscu podania był ból – wystąpił on u 21,7% () do 60,6% dzieci (), w tym w stopniu ciężkim u 1,3-5,4% dzieci. Rzadziej w badaniach występowało zaczerwienienie: od 1,0% do 41,7% oraz obrzęk: od 4,3 do 39,9%, w tym u 1,2-9,0% raportowanych łącznie jako ciężkie. Ponadto, w badaniu odnotowano łączny odsetek wystąpienia działań niepożądanych ogólnie oraz w stopniu ciężkim u, odpowiednio, 61,4% oraz 17,0% pacjentów (patrz: Tabela 20).

Do raportowanych uogólnionych NOP odnotowanych we włączonych do analizy badaniach należały: gorączka - od 7,8% () do 29,4% (); utrata apetytu – od 1,7% () do 32,8 (), płacz – od 0,9% () do 36,1% (), drażliwość - od 4,7% () do 35,0% (), senność – od 8,7% () do 26,1% () i wymioty – od 7,2% () do 14,0% (). Natomiast do najczęściej raportowanych uogólnionych NOP w stopniu ciężkim należały: gorączka (1,4-3,2%), senność (0,6-1,1%), utrata apetytu (0,5-3,3%), drażliwość (0,4-2,4%) oraz płacz (0,5%-2,4%). Odsetek pacjentów w badaniu , u których wystąpiły uogólnione NOP wynosił 53,4%, w tym 5,4% w stopniu ciężkim.

Ponadto zaraportowano kilka przypadków poważnych działań niepożądanych w badaniach , odpowiednio u 4,9, 9,4, 5,4 i 7,1% pacjentów. Do najczęstszych należały infekcje wirusowe, odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików oraz zapalenie żołądka i jelit, nie wykazano związku między tymi działaniami a podaniem szczepionki Pentaxim. W próbie podano informację (0,9%) z powodu zapalenia żołądka i jelit, jednak nie zostały one uznane za związane ze szczepieniem.

Tabela 20 Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania NOP w miejscu podania szczepionki DTPa-IPV-Hib (Pentaxim/ Pentavac) w ramach szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego, badania nierandomizowane

Badanie	Populacja (p)	Miejscowe NOP									
		Ból/ nadwrażliwość [%]		Zaczerwienienie/ rumień [%]		Obrzęk [%]		Stwardnienie [%]		Ogółem [%]	
		ogółem	ciężkie	ogółem	ciężkie	ogółem	ciężkie	ogółem	ciężkie	ogółem	ciężkie
NOP związane z podaniem szczepionki DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego											
	I dawka N =67			0,0 (0,00; 5,36)		1,5 (0,04; 8,04)					
	II dawka N =84	bd.	bd.	0,0 (0,0; 4,30)	bd.	1,2 (0,03; 6,46)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
	III dawka N =77			0,0 (3,60; 4,68)		4,3 (1,40; 9,90)					
	N =116	bd.	bd.	0,8 (bd.)	bd.	3,4 (bd.)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
				0,9 (bd.)		3,6 (bd.)					
				6,0 (bd.)		7,7 (bd.)					
	N =122	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.
NOP związane z podaniem szczepionki DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia uzupełniającego											
	N =180	60,6 (53,0; 67,7)	7,2 (3,9; 12,0)	39,4 (32,3; 47,0)	3,3 (1,2; 7,1)	39,4 (32,3; 47,0)	3,9 (1,6; 7,8)	bd.	bd.	bd.	bd.
	N =115	bd.		7,8 (3,60; 14,30)		4,3 (1,40; 9,90)		bd.		bd.	bd.
	N =207	21,7 (16,3; 28,0)		1,0 (0,1; 3,4)		8,7 (5,2; 13,4)		0,5 (0,0; 2,7)		11,1 (7,2; 16,2)	0,0 (0,0; 1,8)
	N =156	47,4 (bd.)	1,3 (bd.)	11,5 (bd.)	0,0 (bd.)	9,6 (bd.)	0,0 (bd.)	4,5 (bd.)	0,0 (bd.)	bd.	bd.
	N =164	55 (47,5; 63,2)	3,0 (1,3; 6,9)	36,6 (29,2; 44,5)	1,2 (0,3; 4,3)	22,0 (15,9; 29,1)	1,2 (0,3; 4,3)	bd.	bd.	bd.	bd.
	N =223	52,5 (45,7; 59,2)	5,4 (bd.)	41,7 (35,2; 48,5)	8,5	39,9 (33,4; 46,7)	9,0	bd.	bd.	61,4 (54,7; 67,9)	17,0 (bd.)

¹ w 7 m.ż wszystkie dzieci otrzymały OPV; ² zaczerwienienie oraz obrzęk ≥ 2 cm;

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

Tabela 21 Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania uogólnionych NOP podania szczepionki DTPa-IPV-Hib (Pentaxim/ Pentavac) w ramach szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego, badania nierandomizowane

Badanie	Populacja	Uogólnione NOP													
		Gorączka [%]		Utrata apetytu [%]		Płacz [%]		Drażliwość [%]		Senność [%]		Wymioty [%]		Ogólnie [%]	
		O	C	O	C	O	C	O	C	O	C	O	C	O	C
NOP związane z podaniem szczepionki DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego															
	N=116	3,4 (bd.)	0	bd.											
		12,0 (bd.)	0												
		8,5 (bd.)	1,7 (bd.)												
	N=122	bd		bd		bd		bd		bd		bd		bd	
	I dawka N=67	3,0 (0,37; 10,37)	bd	0,0 (0,0; 5,36)	bd	0,0 (0,0; 5,36)	bd	1,5 (0,04; 8,04)	bd	0,0 (0,0; 5,36)	bd	bd		bd	
	II dawka N=84	7,1 (1,96; 13,35)		0,0 (0,0; 4,30)		0,0 (0,0; 4,30)		6,0 (1,96; 13,34)		1,2 (0,03; 6,46)					
	III dawka N=77	6,5 (2,91; 16,19)		1,3 (0,03; 7,02)		1,3 (0,03; 7,02)		5,2 (1,43; 12,77)		2,6 (0,31; 9,07)					
NOP związane z podaniem szczepionki DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia uzupełniającego															
	N=115	7,8 (3,606; 1430)	bd	1,7 (0,21; 6,14)	bd	0,9 (0,02; 4,74)	bd	4,7 (1,90; 11,00)	bd	6,1 (2,48; 12,14)	bd	bd	bd	bd	bd
	N=207	19,3 (14,2; 25,4)	1,4 (0,3; 4,2)	9,7 (6,0; 14,5)	0,5 (0,0; 2,7)	10,6 (6,8; 15,6)	0,5 (0,0; 2,7)	12,1 (8,0; 17,3)	0,0 (0,0; 1,8)	8,7 (5,2; 13,4)	0,0 (0,0; 2,7)	7,2 (4,1; 11,7)	0,5 (0,0; 2,7)	bd	bd
	N=180	29,4 (22,9; 36,7)	1,7 (0,3; 4,8)	32,8 (26,0; 40,2)	3,3 (1,2; 7,1)	36,1 (29,1; 43,6)	1,7 (0,3; 4,8)	31,7 (24,9; 39,0)	1,1 (0,1; 4,0)	26,1 (19,9; 33,2)	1,1 (0,1; 4,0)	11,7 (7,4; 17,3)	1,1 (0,1; 4,0)	bd	bd
	N=156	28,8 (bd.)	3,2 (bd.)	bd.	bd.	bd.	bd.	31,4 (bd.)	1,9 (bd.)	18,6 (bd.)	0,6 (bd.)	bd.	bd.	bd.	bd.
	N=164	25,6 (19,1; 33,0)	1,8 (0,6; 5,2)	22,0 (15,9; 29,1)	2,4 (0,9; 6,1)	34,1 (26,9; 41,9)	2,4 (0,9; 6,1)	29,3 (22,4; 36,9)	2,4 (0,9; 6,1)	14,6 (9,6; 21,0)	0,6 (0,1; 3,3)	14,0 (9,1; 20,3)	0,6 (0,1; 3,3)	bd.	bd.
	N=223	19,7 (14,7; 25,6)	1,8	23,3 (17,9; 29,4)	1,3 (bd.)	23,8 (18,3; 29,9)	0,9 (bd.)	35,0 (28,7; 41,6)	0,4	19,7 (14,7; 25,6)	0,9	8,1 (4,9; 12,5)	0,0 (bd.)	53,4 (46,6; 60,1)	5,4 (bd.)

w podano definicje dla każdego działania niepożądanego: gorączka ≥ 38 °C, drażliwość >12 h, utrata apetytu >6 h, płacz >3 h; 1 podział na gorączkę ≥ 38 °C oraz ≥ 39 °C;

2) Badania uzupełniające dla szczepionki Pentaxim/Pentavac w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Pentaxim/Pentavac oceniono również na podstawie wyników dla poszczególnych ramion badań klinicznych, gdzie szczepionka Pentaxim/ Pentavac była stosowana w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B.

Szczepienie pierwotne

Częstość występowania poszczególnych rodzajów zdarzeń niepożądanych, występujących w miejscu podania, była znacząco zróżnicowana pomiędzy badaniami – od 12,9% () do 57,5% () dla zdarzeń niepożądanych ogółem. Do najczęściej występujących miejscowych NOP należał ból w miejscu podania szczepionki, od 12% () do 48,2% (), w tym odpowiednio 0,3% i 0,6% były to zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako ciężkie. W badaniu () u 10,9% dzieci wystąpił ból w stopniu ciężkim po podaniu 1 dawki szczepionki, po podaniu kolejno 2 i 3 dawki odsetek ten wynosił 4,2% oraz 2,0%. Rzadziej występowało stwardnienie (0,0%-25,8%), zaczerwienienie (0,5%-34,9%) oraz obrzęk (1,0%-25,8%) w miejscu podania (patrz: Tabela 22).

Częstość występowania uogólnionych NOP również znacząco wahała się pomiędzy poszczególnymi badaniami – od 22,9% w badaniu () do 60,2% w badaniu (), w tym odpowiednio 9,5% oraz 3,0% stanowiły uogólnione zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako ciężkie. Zdarzenia niepożądane ogółem, odnotowane we włączonych do analizy badaniach, to gorączka - od 11,0% () do 27,4% (), I dawka); utrata apetytu – od 6,3% () do 23,1% (), I dawka), płacz – od 12,3% () do 37,9% (), drażliwość - od 11,6% () do 42,9% (), I dawka), senność – od 5,4% () do 34,9% (), I dawka) i wymioty – od 7,6% (), III dawka) do 21,7% (). Biegunkę raportowano jedynie w badaniu () po każdej kolejnej dawce wystąpiła ona u odpowiednio 19,2%, 14,0% oraz 11,0% dzieci. Do najczęściej raportowanych uogólnionych NOP w stopniu ciężkim należały senność (0,0-15,4%), biegunka (0,7%-1,9%) oraz płacz (0,2%-1,3%) (patrz: Tabela 23).

Szczepienie uzupełniające

Podobnie jak po podaniu szczepienia pierwotnego, najczęściej występującym zdarzeniem niepożądanim w miejscu podania był ból – wystąpił on u 47,4% dzieci w badaniu () oraz u 60,6% (), w tym w stopniu ciężkim u odpowiednio 1,3% i 7,2% dzieci. Rzadziej w badaniach () oraz () występowało zaczerwienienie (odpowiednio 11,5%; oraz 39,4%), obrzęk (odpowiednio 9,6% oraz 39,4%) oraz stwardnienie w miejscu podania (4,5% w badaniu ()). Ponadto, w badaniu (), odnotowano zaczerwienienie oraz stwardnienie w stopniu ciężkim u odpowiednio 3,3% oraz 3,9% pacjentów (patrz: Tabela 22).

Do raportowanych w badaniu () uogólnionych NOP należała gorączka (28,8%), drażliwość (31,4%) oraz senność (18,6%), odpowiednio: u 3,2%, 1,9% oraz 0,6% były to NOP zaklasyfikowane jako ciężkie. Natomiast, w badaniu () raportowano gorączkę (29,4%), utratę apetytu (32,8%), płacz (36,1%), drażliwość (31,7%), senność (26,1%) i wymioty (11,7%). Najczęściej raportowanym w badaniu () uogólnionym NOP w stopniu ciężkim była utrata apetytu (3,3%), a w następnej kolejności gorączka oraz płacz (po 1,7%) (patrz: Tabela 23).

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania NOP w miejscu podania szczepionki DTPa-IPV-Hib (Pentaxim/ Pentavac) w ramach szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego, badania nierandomizowane

Badanie	Populacja (p)/ dawki (d)	Miejscowe NOP										
		Ból/ nadwrażliwość		Zaczerwienienie/ rumień		Obrzęk [%]		Stwardnienie [%]		Ogółem [%]		
		ogółem	ciężkie	ogółem	ciężkie	ogółem	ciężkie	ogółem	ciężkie	ogółem	ciężkie	
NOP związane z podaniem szczepionki DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego												
		162 (p)	-	0,0%	1 (0,6%) 3 (1,9%) 1 (0,6%)	0,0%	-	0,0%	-	0,0%	bd	0,0%
		1259 (d)	bd	bd	≥2 cm: 6,8% ≥5 cm: 0,7%	bd	bd	bd	≥2 cm: 13,8% ≥5 cm: 0,6%	bd	15,8%	bd
	gr A: 606		12,0%	0,3%	0,5%	0,0%	1,0%	0,0%	2,0%	0,0%	12,9%	0,3%
	gr B: 579		21,2%	0,7%	0,4%	0,0%	2,8%	0,0%	3,0%	0,0%	22,1%	0,7%
	658 (d)		17,3%	0,3%	6,1%	0,0%	5,0%	0,2%	bd	bd	bd	bd
	156 (p)		bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	628 (d)		48,2% (44,3; 52,2)	0,6% (0,2; 1,6%)	27,5% (24,1; 31,2)	0,0% (0,0; 0,6)	25,8% (22,4; 29,4)	0,0% (0,0; 0,6)	bd	bd	57,5% (53,5; 61,4)	0,6% (0,2; 1,5)
	I dawka	312 (p)	44,2% (38,6; 49,9)	10,9%	28,5% (23,6; 33,9)	0,6%	19,9% (15,6; 24,7)	0,0%	32,1% (26,9; 37,5)	0,0%	bd	bd
	II dawka	307 (p)	37,5% (32,0; 43,1)	4,2%	34,9% (29,5; 40,5)	0,0%	23,5% (18,8; 28,6)	0,3%	32,2% (27,0; 37,8)	0,3%	bd	bd
	III dawka	304 (p)	34,5% (29,2; 40,2)	2,0%	37,8% (32,4; 43,5)	1,3%	24,1% (19,4; 29,3)	1,0%	35,0% (29,6; 40,6)	1,3	bd	bd
NOP związane z podaniem szczepionki DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia uzupełniającego												
	156 (p)		74 (47,4%)	2 (1,3%)	18 (11,5%)	0 (0,0%)	15 (9,6%)	0 (0,0%)	7 (4,5%)	0 (0,0%)	bd	bd

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

Badanie	Populacja (p)/ dawki (d)	Miejscowe NOP									
		Ból/ nadwrażliwość		Zaczerwienienie/ rumień		Obrzęk [%]		Stwardnienie [%]		Ogółem [%]	
		ogółem	ciężkie	ogółem	ciężkie	ogółem	ciężkie	ogółem	ciężkie	ogółem	ciężkie
	180 (p=d)	60,6% (53,0; 67,7)	7,2% (3,9; 12,0)	39,4% (32,3; 47,0)	3,3% (1,2; 7,1%)	39,4% (32,3; 47,0)	3,9% (1,6; 7,8)	bd	bd	bd	bd

^ w badaniu zamiast bólu raportowano nadwrażliwość; O – ogółem; C – ciężkie; bd – brak danych; # - zdarzenia niepożądane ciężkie to zdarzenia niepożądane st. 3

Tabela 23. Wyniki analizy bezpieczeństwa – częstość występowania uogólnionych NOP podania szczepionki DTPa-IPV-Hib (Pentaxim/ Pentavac) w ramach szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego, badania nierandomizowane

Badanie	Populacja (p)/ dawki (d)	Uogólnione NOP																	
		Gorączka		Utrata apetytu		Bezsenność		Płacz		Drażliwość		Senność		Wymioty		Biegunka		Ogółem	
		O	C	O	C	O	C	O	C	O	C	O	C	O	C	O	C	O	C
NOP związane z podaniem szczepionki DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego																			
	162 (p)	bd	0,0%	bd	0,0%	bd	0,0%	bd	0,0%	bd	0,0%	bd	0,0%	bd	0,0%	bd	0,0%	bd	0,0%
	1259 (d)	>38°C: 14,5% ≥40°C: 0,2%	bd	8,6%	bd	4,5%	bd	0,0%	bd	23,7 %	bd	9,9%	bd	Ogółem: 5,9%				42,2%	bd
	gr A: 606	12,2%	0,0%	6,3%	0,0%	bd	bd	bd	bd	11,6 %	0,5%	5,4%	0,0%	bd	bd	bd	bd	22,9%	0,5 %
	gr B: 579	11,0%	0,5%	6,5%	0,0%	bd	bd	bd	bd	16,6 %	0,2%	5,4%	0,0%	bd	bd	bd	bd	25,4%	0,7 %
	658 (d)	15,3%	0,3%	9,0%	0,2%	bd	bd	12,3%	0,2%	13,7 %	0,0%	10,2%	0,2%	13,2%	0,2%	bd	bd	bd	bd
	156 (p)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	628 (d)	14,6% (11,9; 17,6)	0,6 (0,2; 1,6)	19,0% (16,1; 22,3)	0,6% (0,2; 1,6)	bd	bd	37,9% (34,1; 41,9)	1,3% (0,5; 2,5)	34,1 % (30,4; 38,0)	1,0% (0,4; 2,1)	25,6% (22,2; 29,2)	0,5 (0,1; 1,4)	21,7% (18,6; 25,2)	0,5% (0,1; 1,4)	bd	bd	60,2% (56,2; 64,0)	3,0 % (1,8; 4,7)
	I dawka	22,8% (31,9; 42,9)	0,0%	23,1% (18,5; 28,2)	0,6%	bd	bd	36,2% (30,9; 41,8)	0,3%	42,9 % (37,4; 48,6)	0,0%	34,9% (29,7; 40,5)	15,4%	19,6% (15,3; 24,4)	1,0%	19,2% (15,0; 24,0)	1,9%	bd	bd

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

Badanie	Populacja (p)/ dawki (d)	Uogólnione NOP																	
		Gorączka		Utrata apetytu		Bezsennaść		Płacz		Drażliwość		Senność		Wymioty		Biegunka		Ogółem	
		O	C	O	C	O	C	O	C	O	C	O	C	O	C	O	C	O	C
	II dawka	27,4% (22,5; 32,7)	0,3%	16,9% (12,9; 21,6)	1,3%	bd	bd	29,0% (24,0; 34,4)	0,7%	36,5% (31,1; 42,1)	2,3%	23,8% (19,1; 28,9)	4,2%	13,4% (9,8; 17,7)	0,3%	14,0% (10,3; 18,4)	0,7%	bd	bd
	III dawka	27,3% (22,4; 32,7)	0,7%	17,4% (13,3; 22,2)	0,7%	bd	bd	23,4% (18,7; 28,5)	0,3%	31,9% (26,7; 37,5)	2,0%	21,4% (16,9; 26,4)	4,6%	7,6% (4,9; 11,1)	0,0%	11,0% (7,7; 15,1)	0,7%	bd	bd
NOP związane z podaniem szczepionki DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia uzupełniającego																			
	156 (p)	45 (28,8%)	5 (3,2%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd	49 (31,4%)	3 (1,9%)	29 (18,6%)	1 (0,6%)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	180 (p=d)	29,4% (22,9; 36,7)	1,7% (0,3; 4,8)	32,8% (24,9; 39,0)	3,3% (1,2; 7,1)	bd	bd	36,1% (29,1; 43,6)	1,7% (0,3; 4,8)	31,7% (24,9; 39,0)	1,1% (0,1; 4,0)	26,1% (19,9; 33,2)	1,1% (0,1; 4,0)	11,7% (7,4; 17,3)	1,1 (0,1; 4,0)	bd	bd	bd	bd

O – ogółem; C- ciężkie; #

Wyniki [redacted] wnioskodawcy dla zdarzeń niepożądanych występujących w miejscu podania przedstawiono w Tabela 24. Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u [redacted] dzieci po szczepieniu pierwotnym, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi był ból [redacted] i tkliwość [redacted]. Rzadziej występowały stwardnienie [redacted] zaczerwienienie/ rumień [redacted] oraz obrzęk [redacted]. Po szczepieniu uzupełniającym zdarzenia niepożądane wystąpiły u [redacted] dzieci, podobnie jak w przypadku szczepienia pierwotnego najczęściej występował ból [redacted] oraz tkliwość [redacted]. Rzadziej występowały zaczerwienienie/ rumień [redacted] obrzęk [redacted] oraz stwardnienie [redacted].

Wyniki [redacted] wnioskodawcy dla zdarzeń niepożądanych uogólnionych przedstawiono w Tabela 24. Ogółem zdarzenia niepożądane wystąpiły u [redacted] dzieci po szczepieniu pierwotnym, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi była drażliwość [redacted] i nadmierna płacliwość [redacted]. Rzadziej występowały wymioty [redacted] gorączka [redacted] senność [redacted] oraz utrata apetytu [redacted]. Po szczepieniu uzupełniającym zdarzenia niepożądane wystąpiły u [redacted] dzieci, do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należała drażliwość [redacted] oraz gorączka [redacted]. Rzadziej występowała nadmierna płacliwość [redacted] utrata apetytu [redacted] senność [redacted] oraz wymioty [redacted].

Tabela 24. Wyniki [redacted] dla odsetków iniekcji, po których wystąpiły zdarzenia niepożądane w miejscu iniekcji, bez określania stopnia ciężkości (ogółem)

Badania	Populacja	Miejscowe NOP					
		Ból [%]	Tkliwość [%]	Zaczerwienienie/ rumień [%]	Obrzęk [%]	Stwardnienie [%]	Ogółem [%]
Szczepienia pierwotne							
[redacted]	228	bd	bd	0,0 (bd)	1,3 (bd)	bd	bd
[redacted]	1185	16,5 (bd)	bd	0,4 (bd)	1,9 (bd)	2,4 (bd)	17,4 (bd)
[redacted]	352	bd	bd	2,6 (bd)	4,8 (bd)	bd	6,6 (bd)
[redacted]	658	bd	17,3 (bd)	6,1 (bd)	5,0 (bd)	bd	bd
[redacted]	628	bd	48,2 (44,3; 52,2)	27,5 (24,1; 31,2)	25,8 (22,4; 29,4)	bd	57,5 (53,5; 61,4)
[redacted]	1259	bd	bd	6,8 (bd)	bd	13,8 (bd)	15,8 (bd)
[redacted]	538	bd	27,1 (23,4; 31,1)	29,2 (25,4; 33,2)	13,8 (11,0; 17,0)	bd	43,9 (39,6; 48,2)
[redacted]	923	38,8 (bd)	bd	33,7 (bd)	22,5 (bd)	33,1 (bd)	83,3 (78,7; 87,3)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szczepienie uzupełniające							
[redacted]	115	bd	bd	7,8 (bd)	4,3 (bd)	bd	bd
[redacted]	207	bd	21,7 (16,3; 28,0)	8,7 (5,2; 13,4)	11,1 (7,2; 16,2)	bd	bd
[redacted]	180	bd	60,6 (53,0; 67,7)	39,4 (32,4; 47,0)	39,4 (32,3; 47,0)	bd	bd
[redacted]	156	47,4 (bd)	bd	11,5 (bd)	9,6 (bd)	4,5 (bd)	bd
[redacted]	164	bd	55,5 (47,5; 63,2)	36,6 (29,2; 44,5)	22,0 (15,9; 29,1)	bd	64 (bd)
[redacted]	454	50,4 (45,7; 55,1)	bd	35,0 (30,6; 39,6)	33,5 (29,1; 38,0)	bd	59,7 (55,0; 64,2)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

Tabela 25. Wyniki [redacted] dla odsetków iniekcji, po których wystąpiły zdarzenia niepożądane uogólnione, bez określania stopnia ciężkości (ogółem)

Badania	Populacja	Uogólnione NOP						
		Gorączka [%]	Wymioty [%]	Nadmierna płacziwość [%]	Senność [%]	Utrata apetytu [%]	Drażliwość [%]	Ogółem [%]
Szczepienia pierwotne								
[redacted]	228	5,7 (bd)	bd	0,4 (bd)	1,3 (bd)	0,4 (bd)	4,4 (bd)	bd
[redacted]	1185	12 (bd)	bd	bd	5 (bd)	6 (bd)	14 (bd)	24 (bd)
[redacted]	352	8,0 (bd)	bd	bd	bd	bd	bd	bd
[redacted]	658	15,3 (bd)	13,2 (bd)	12,3 (bd)	10,2 (bd)	9,0 (bd)	13,7 (bd)	bd
[redacted]	630	14,6 (11,9; 17,6)	21,7 (18,6; 25,2)	37,9 (34,1; 41,9)	25,6 (22,2; 29,2)	19,0 (16,1; 22,3)	34,1 (30,4; 38,0)	60,2 (56,2; 64,0)
[redacted]	1259	14,5 (bd)	5,9 (bd)	0,0 (bd)	9,9 (bd)	8,6 (bd)	23,7 (bd)	42,2 (bd)
[redacted]	538	11,5 (9,0; 14,5)	14,7 (11,8; 18,0)	34,9 (30,9; 39,1)	13,2 (10,5; 16,4)	13,6 (10,8; 16,8)	32,2 (28,2; 36,3)	45,4 (41,1; 49,7)
[redacted]	923	25,8 (bd)	28,1 (bd)	29,6 (bd)	26,8 (bd)	19,1 (bd)	37,1 (bd)	91,3 (87,7; 94,2)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szczepienie uzupełniające								
[redacted]	115	7,8 (3,60; 14,30)	bd	0,9 (0,02; 4,74)	6,1 (2,48; 12,14)	1,7 (0,21; 6,14)	4,7 (1,90; 11,0)	bd
[redacted]	207	19,3 (14,2; 25,4)	7,2 (4,1; 11,7)	10,6 (6,8; 15,6)	8,7 (5,2; 13,4)	9,7 (6,0; 14,5)	12,1 (8,0; 17,3)	bd
[redacted]	180	29,4 (22,9; 36,7)	11,7 (7,4; 17,3)	36,1 (29,1; 43,6)	26,1 (19,9; 33,2)	32,8 (26,0; 40,2)	31,7 (24,9; 39,0)	bd
[redacted]	156	28,8 (bd)	bd	bd	18,6 (bd)	bd	31,4 (bd)	bd
[redacted]	164	25,6 (19,1; 33,0)	14,0 (9,1; 20,03)	34,1 (26,9; 41,9)	14,6 (9,6; 21,0)	22,0 (15,9; 29,1)	29,3 (22,4; 36,9)	53,7 (bd)
[redacted]	454	20,0 (16,5; 24,0)	7,9 (5,6; 10,8)	25,1 (21,2; 29,4)	21,1 (17,5; 25,2)	24,4 (20,6; 28,7)	35,9 (31,5; 40,5)	55,3 (50,6; 59,9)
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach EMA, FDA oraz URPL nie znaleziono żadnych doniesień dotyczących bezpieczeństwa szczepionki Pentaxim/Pentavac.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do podstawowej analizy klinicznej włączono 1 badanie RCT ([redacted]) oceniające skuteczność kliniczną Pentaximu w porównaniu do oddzielnego stosowania szczepionek DTaP, IPV oraz Hib. Dodatkowo, do poszerzonej analizy efektywności oraz bezpieczeństwa włączono 14 badań klinicznych, które zostały opisane jako jednoramienne ([redacted]). We wszystkich badaniach podawano szczepionki w schemacie 3 dawek pierwotnych (do 6. m.ż.) oraz/lub 1 dawkę uzupełniającą (16-20 m.ż.).

Ocena skuteczności

Ocena immunogenności została przeprowadzona na podstawie następujących punktów końcowych: seroprotekcja (odsetek dzieci, u których zaobserwowano poziom przeciwciał po zakończeniu całego cyklu szczepienia) lub serokonwersja oraz średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMC/GMT).

Szczepienia pierwotne

W badaniu [] porównano immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki wysokoskojarzonej Pentaxim podawanej w dwóch schematach: w 2. 3. 4. lub w 3. 4. 5. m.ż. w stosunku do szczepień podawanych w oddzielnych iniekcjach (w 2. 3. 4. m.ż.). Wskaźnik seroprotekcji oraz serokonwersji osiągnął poziom ochronny dla większości pacjentów. Hipoteza badawcza (*non-inferiority*) została potwierdzona dla wszystkich antygenów zawartych w szczepionce wysokoskojarzonej, dla obydwu schematów podania, na podstawie przedziału ufności różnic dla poziomu seroprotekcji/serokonwersji między grupą badaną a kontrolą a także grupą historyczną (badanie []). Wszystkie dzieci wytworzyły ochronny poziom przeciwciał względem błonicy, tężca oraz polio typ I, a także względem polio typ II (za wyjątkiem jednego dziecka) oraz typu III (za wyjątkiem dwójki dzieci). Wskaźnik serokonwersji dla anty-PT był na podobnym poziomie we wszystkich grupach (100%, 100% i 97,4%), natomiast dla anty-FHA był wyższy dla grup otrzymujących Pentaxim 2-3-4, 3-4-5 względem grupy kontrolnej (98,0%, 99,6% vs 89,1). W przypadku *H influenzae* dla stężenia anty-PRPT $\geq 0,15$ [$\mu\text{g/ml}$] seroprotekcja obserwowana była na następującym poziomie: 97,6%, 99,1% oraz 100%, natomiast dla anty-PRPT $\geq 1,0$ [$\mu\text{g/ml}$] wyniosła: 92,1%, 95,6% oraz 99,6%, (odpowiednio Pentaxim 2-3-4, 3-4-5 oraz grupa kontrolna).

Ponadto, do analizy klinicznej włączono badania jednoramienne oraz pojedyncze ramiona badań kontrolowanych dla szczepionki Pentaxim/Pentavac ([]). Analiza seroprotekcji wykazała, iż zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do błonicy, tężca, polio typu I, II oraz typu III stwierdzono u wszystkich dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu w badaniu []. Zabezpieczający poziom przeciwciał dla tych samych antygenów w badaniu [] osiągnęło 96,6-100% dzieci. W odniesieniu do anty-PT oraz anty-FHA odsetek dzieci, u których uzyskano serokonwersję wynosił: 92,4%-93,9% ([]) do 100% ([]). W odniesieniu do anty-PRP ($\geq 0,15$ [$\mu\text{g/ml}$]) 91,2-99,3% dzieci uzyskało seroprotekcję, natomiast u 44,6% ([]) - 97,1% ([]) dzieci odnotowano stężenie przeciwciał zapewniające długotrwałą ochronę (anty-PRP $\geq 1,0$ [$\mu\text{g/ml}$]).

Dodatkowo, do analizy klinicznej włączono badania jednoramienne lub pojedyncze ramiona badań kontrolowanych, w których szczepionka Pentaxim/ Pentavac ([]). Wskaźnik seroprotekcji dla antygenów błonicy oraz krztuśca mieścił się odpowiednio w zakresach 97,1-100% oraz 92,9-99,3% (dla anty-PT) i 83,9-99,3% (dla anty-FHA). U wszystkich dzieci odnotowano zabezpieczający poziom przeciwciał anty-tężec, anty-polio typu I oraz typu III, natomiast wskaźnik seroprotekcji dla przeciwciał anty-polio typu II mieścił się w zakresie 99,3-100%. Poziom przeciwciał dla antygeny Hib (PRP $\geq 0,15$ [$\mu\text{g/ml}$]) mieścił się w zakresie 94,6% ([]) - 100% ([]). Natomiast, zabezpieczający poziom przeciwciał anty-HBs został osiągnięty u 97,8-100% dzieci.

Szczepienie uzupełniające

W badaniu [] wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji w poszczególnych grupach wyniósł 100% dla wszystkich analizowanych przeciwciał, za wyjątkiem anty-PT: 97,6%, 95,2% i 80,4% oraz anty-FHA: 89,9%, 85,5% i 92,4% (odpowiednio Pentaxim 2-3-4, 3-4-5 i grupa kontrolna). Natomiast średnie geometryczne miana analizowanych przeciwciał (GMC/GMT) znacznie wzrosły dla wszystkich badanych grup 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym oraz uzupełniającym. Nie odnotowano różnic względem GMC/GMT badanych grup dla większości analizowanych antygenów, jednak miana anty-D, anty-PT oraz anty-FHA były nieznacznie większe w przypadku grup Pentaxim 2-3-4/3-4-5 w porównaniu do grupy kontrolnej.

Ponadto, do analizy klinicznej włączono badania jednoramienne oraz pojedyncze ramiona badań kontrolowanych dla szczepionki Pentaxim/ Pentavac ([]). Zabezpieczające stężenie przeciwciał miesiąc po podaniu szczepienia uzupełniającego w odniesieniu do błonicy, tężca ($\geq 0,01$ [$\mu\text{g/ml}$]), polio typu I, II, III stwierdzono u wszystkich szczepionych dzieci (jedynie w badaniu [] wskaźnik seroprotekcji dla anty-D wyniósł 92,7%). Wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do antygeny PRP ($\geq 1,0$ [$\mu\text{g/ml}$]) wynosił 97,7-100%, podczas gdy wskaźnik serokonwersji w odniesieniu do antygenów krztuśca wahał się od 91,7% do 100%, w zależności od jego rodzaju (FHA, PT). Podano wyniki oceny długoterminowej immunogenności szczepionki między 5.-6. lub 4.-6. r.ż. wskaźnik protekcji względem tężca ($\geq 0,01$), błonicy ($\geq 0,01$), poliomyelitis oraz PRP u większości zaszczepionych dzieci był wysoki i odpowiednio wyniósł 99-100%, 92,7-95%, 96-100% oraz 97-100%. Natomiast dla anty-PT wyniósł 41-45%.

Dodatkowo, do analizy klinicznej włączono badania jednoramienne lub pojedyncze ramiona badań kontrolowanych, w których szczepionka Pentaxim/ Pentavac w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW B ([]). W porównaniu do szczepień uzupełniających podawanych bez szczepienia WZW typu B zabezpieczający poziom przeciwciał u wszystkich dzieci dodatkowo wystąpił dla

antygeny Hib (PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$). W przypadku krztuśca wskaźnik seroprotekcji wynosił 99,2% ().

Ocena bezpieczeństwa

Według autorów publikacji () wszystkie szczepionki były dobrze tolerowane. W przypadku miejscowych działań niepożądanych tkliwość występowała najczęściej (25–39,5%), rzadziej występował rumień oraz obrzęk: 19,8-20,8% vs 8,2-8,9%, oraz 11,9-13,6% i vs 3,5-4,3% (Pentaxim vs grupa kontrolna) dla szczepienia pierwotnego. Wyniki dotyczące szczepienia uzupełniającego podtrzymują tę tendencję, choć są występują częściej: 36,9-37,1% i vs 10,5-13,6% (rumień) oraz 26,6-27,5% i vs 3,5-7,5% (obrzęk). Natomiast gorączka, wymioty oraz nadmierna płaczliwość należały do ogólnych działań niepożądanych występujących najczęściej. Brak istotnych różnic między dwoma schematami podania Pentaximu w ryzyku wystąpienia ogólnych zdarzeń niepożądanych, jedynie częstość występowania wymiotów była większa dla grupy Pentaxim 2-3-4 w porównaniu do Pentaxim 3-4-5. W porównaniu Pentaximem (łącznie oba schematy) vs grupa kontrolna podobnie ryzyko wystąpienia wymiotów było wyższe (). Natomiast ryzyko wystąpienia nasilonej płaczliwości () oraz drażliwość w stopniu ciężkim były znacząco niższe dla grupy Pentaxim vs kontrola. Dodatkowo dla szczepienia uzupełniającego zaobserwowano, że ryzyko gorączki () oraz utraty apetytu () było wyższe.

Dodatkowo, do analizy bezpieczeństwa włączono badania jednoramienne oraz pojedyncze ramiona badań kontrolowanych, w których podawany był sam Pentaxim/ Pentavac lub w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B.

Dodatkowe badania dla Pentaxim/ Pentavac

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, występujących w miejscu podania była niska i dobrze tolerowana. Do najczęściej występujących miejscowych NOP należał rumień w miejscu podania szczepionki: 0,8- 6,0% () oraz obrzęk: od 4,3% () do 7,7% (). Częstość występowania uogólnionych NOP była rzadka – zaobserwowano gorączkę 3,4-8,5% (), senność 1,2-2,6%, drażliwość 1,5-5,2% oraz utratę apetytu 1,3% (). Częstość występowania miejscowych NOP była znacząco zróżnicowana pomiędzy badaniami – od 12,9% () do 57,5% (), do najczęściej występujących należał ból: od 12% () do 48,2% (), w tym odpowiednio 0,3% i 0,6% w stopniu ciężkim. Rzadziej występowało stwardnienie (0,0%-25,8%), zaczerwienienie (0,5%-34,9%) oraz obrzęk (1,0%-25,8%) w miejscu podania.

Podczas szczepienia uzupełniającego najczęstszym zdarzeniem niepożądanym w miejscu podania był ból – u 21,7% () do 60,6% dzieci (), w tym w stopniu ciężkim u 1,3-5,4% dzieci. Rzadziej w badaniach występowało zaczerwienienie: 1,0%-41,7% oraz obrzęk: 4,3-39,9%, w tym u 1,2-9,0% w tym łącznie w stopniu ciężkim. Ponadto, w badaniu () odnotowano łączny odsetek wystąpienia działań niepożądanych ogólnie oraz w stopniu ciężkim u odpowiednio, 61,4% oraz 17,0% pacjentów. Zaobserwowano następujące uogólnione NOP: gorączka - od 7,8% () do 29,4% (); utrata apetytu – od 1,7% () do 32,8 (), płacz – od 0,9% () do 36,1% (), drażliwość - od 4,7% () do 35,0% (), senność – od 8,7% () do 26,1% () i wymioty – od 7,2% () do 14,0% (). Natomiast do najczęściej raportowanych uogólnionych NOP w stopniu ciężkim należały: gorączka (1,4-3,2%), senność (0,6-1,1%), utrata apetytu (0,5-3,3%), drażliwość (0,4-2,4%) oraz płacz (0,5%-2,4%). Odsetek pacjentów łącznie w badaniu (), u których wystąpiły uogólnione NOP wynosił 53,4%, w tym 5,4% w stopniu ciężkim.

Dodatkowe badania dla Pentaxim/ Pentavac w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B

Częstość występowania uogólnionych NOP również znacząco wahała się pomiędzy poszczególnymi badaniami – od 22,9% () do 60,2% (), w tym odpowiednio 9,5% oraz 3,0% zaklasyfikowane jako ciężkie. Zdarzenia niepożądane ogółem to gorączka - od 11,0% () do 27,4% (); utrata apetytu – od 6,3% () do 23,1 (), płacz – od 12,3% () do 37,9% (), drażliwość - od 11,6% () do 42,9% (), senność – od 5,4% () do 34,9% () oraz wymioty – od 7,6% () do 21,7% (). Do najczęściej raportowanych uogólnionych NOP w stopniu ciężkim należały senność (0,0-15,4%), biegunka (0,7%-1,9%) oraz płacz (0,2%-1,3%).

Podobnie jak dla szczepienia pierwotnego, najczęściej występującym miejscowym NOP był ból – u 47,4% () oraz u 60,6% (), w tym u odpowiednio 1,3% i 7,2% dzieci w stopniu ciężkim. Podobnie jak dla szczepienia pierwotnego rzadziej występowało zaczerwienienie, (odpowiednio: 11,5%; oraz 39,4%), obrzęk (odpowiednio: 9,6% oraz 39,4%) oraz stwardnienie w miejscu podania (4,5% w badaniu

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

). Ponadto, w badaniu , odnotowano zaczerwienienie oraz stwardnienie w stopniu ciężkim u odpowiednio 3,3% oraz 3,9% pacjentów.

Również jak dla szczepienia pierwotnego do uogólnionych NOP należała gorączka (28,8%), drażliwość (31,4%) oraz senność (18,6%), odpowiednio: u 3,2%, 1,9% oraz 0,6% pacjentów o ciężkim stopniu (). Natomiast, w badaniu najczęstszym ogólnym NOP był płacz (36,1%) a następnie utrata apetytu (32,8%), drażliwość (31,7%), gorączka (29,4%), senność (26,1%) i wymioty (11,7%). W tym w stopniu ciężkim: utrata apetytu (3,3%), gorączka oraz płacz (po 1,7%).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W ramach przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia – analizy ekonomiczne i raporty HTA oceniające stosowanie szczepionki Pentaxim w celu zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis oraz zakażeniom wywołanym *Haemophilus influenzae* typu b. Odnaleziono natomiast abstrakt konferencyjny *Antonchak 2013* zawierający wyniki porównania kosztów stosowania szczepionki Pentaxim (łącznie ze szczepionką przeciwko WZW B) oraz szczepionki Infanrix Hexa na Ukrainie.

W ramach wyszukiwania kontrolnego przeprowadzonego przez Agencję zidentyfikowano dodatkowo jedną analizę ekonomiczną *Zhou 2014*, opublikowaną pod dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Analiza *Zhou 2014* odnosi się do szerszej zdefiniowanego problemu decyzyjnego niż ten będący przedmiotem oceny – analiza wydatków związanych z realizacją szczepień ochronnych oraz oszczędności wynikających z uniknięcia zachorowań oraz ich konsekwencji. Z uwagi na brak odnalezionych analiz ekonomicznych uwzględniających podanie Pentaximu, zdecydowano się uwzględnić publikacje dotyczące szerszego, niż zdefiniowany, problemu decyzyjnego (patrz: Tabela 26).

Tabela 26. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski																																						
<p>Zhou 2014</p> <p>Źródła finansowania: Brak zewnętrznych źródeł finansowania</p>	Stany Zjednoczone	<p>Oceniano wpływ finansowania rutynowych szczepień przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi (komponenta bezkomórkowa), <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, poliomyelitis (inaktywowany), różyczce, WZW B, ospie wietrznej, pneumokokom, WZW A oraz rotawirusowi</p>	<p>Populacja: dzieci do lat 6 (w zależności o szczepionki)</p> <p>Typ analizy: analiza kosztów-konsekwencji</p> <p>Perspektywa: ?</p> <p>Horyzont: dożywotni</p> <p>Koszty: koszty bezpośrednie; koszty społeczne (bezpośrednie i pośrednie)</p> <p>Dyskontowanie: 5%</p>	<p>Wyniki:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Interwencja</th> <th>Uniknięte zdarzenia</th> <th>Uniknięte zgony</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Błonica</td> <td>275 028</td> <td>27 503</td> </tr> <tr> <td>Tężec</td> <td>169</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Krztusiec</td> <td>2 950 836</td> <td>1 062</td> </tr> <tr> <td>Hib</td> <td>19 606</td> <td>741</td> </tr> <tr> <td>Polio</td> <td>67 463</td> <td>800</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Interwencja</th> <th colspan="2">Oszczędności [mln \$]</th> </tr> <tr> <th>Koszty bezpośrednie</th> <th>Koszty społeczne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Błonica</td> <td>3 654</td> <td>39 296</td> </tr> <tr> <td>Tężec</td> <td>12</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td>Krztusiec</td> <td>4 443</td> <td>7 017</td> </tr> <tr> <td>Hib</td> <td>1 810</td> <td>3 756</td> </tr> <tr> <td>Polio</td> <td>2 898</td> <td>7 259</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wniosek: Zarówno z perspektywy, w której uwzględniono koszty bezpośrednie, jak i z perspektywy uwzględniającej koszty społeczne, wykonywanie rutynowych szczepień u dzieci wiąże się ze znaczącymi oszczędnościami wynikającymi z uniknięcia zachorowań oraz zmniejszonej śmiertelności.</p>	Interwencja	Uniknięte zdarzenia	Uniknięte zgony	Błonica	275 028	27 503	Tężec	169	25	Krztusiec	2 950 836	1 062	Hib	19 606	741	Polio	67 463	800	Interwencja	Oszczędności [mln \$]		Koszty bezpośrednie	Koszty społeczne	Błonica	3 654	39 296	Tężec	12	45	Krztusiec	4 443	7 017	Hib	1 810	3 756	Polio	2 898	7 259
Interwencja	Uniknięte zdarzenia	Uniknięte zgony																																								
Błonica	275 028	27 503																																								
Tężec	169	25																																								
Krztusiec	2 950 836	1 062																																								
Hib	19 606	741																																								
Polio	67 463	800																																								
Interwencja	Oszczędności [mln \$]																																									
	Koszty bezpośrednie	Koszty społeczne																																								
Błonica	3 654	39 296																																								
Tężec	12	45																																								
Krztusiec	4 443	7 017																																								
Hib	1 810	3 756																																								
Polio	2 898	7 259																																								
<p>Antonchak 2013 [abstrakt konferencyjny]</p>	Ukraina	<p>Pentaxim + szczepionka przeciw WZW B vs. Infanrix HEXA</p>	<p>Populacja: dzieci do 1 r.ż.</p> <p>Typ analizy: analiza kosztów</p> <p>Perspektywa: płatnika</p>	<p>Wyniki</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Kategoria kosztów</th> <th colspan="2">Koszt / 1 tys. dzieci</th> </tr> <tr> <th>Pentaxim +WZWB</th> <th>Infanrix HEXA</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Kategoria kosztów	Koszt / 1 tys. dzieci		Pentaxim +WZWB	Infanrix HEXA																																	
Kategoria kosztów	Koszt / 1 tys. dzieci																																									
	Pentaxim +WZWB	Infanrix HEXA																																								

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

Źródła finansowania: bd			publicznego Horyzont: 1 rok Koszty: szczepionki (+ straty w trakcie przechowywania), koszt podania (personel medyczny) Dyskontowanie: nd	Szczepionka	633 240 UAH	803 880 UAH
				Personel medyczny	36 763 UAH	18 381 UAH
				Wnioski: W roku 2012, 385 116 dzieci zostało zaszczepionych szczepionką Infanrix HEXA z łączną kwotą 118 307 590 UAH, natomiast szczepionką Pentaxim zostało zaszczepionych 363 000 dzieci za łączną kwotę 95 830 447 UAH. Wyniki wskazują, że stosując szczepionkę Infanrix Hexa koszty były o 22 477 143 UAH wyższe, ale jest to uzasadnione z uwagi na zwiększoną o 6% wszczepialność przeciw WZW B.		

UAH – 1 hrywna (Ukraina) = 0,2618 PLN [Źródło: Tabela nr 094/A/NBP/2014 z dnia 2014-05-16]

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy jest ocena efektywności kosztów szczepionki Pentaxim stosowanej w celu jednoczesnego zabiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi i *poliomyelitis* oraz inwazyjnym zakażeniami wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu b, w szczepieniu niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia oraz w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia.

Technika analityczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy zawiera analizę minimalizacji-kosztów (ang. *cost-minimisation analysis*, CMA) dla porównania kosztów całkowitych związanych ze stosowaniem szczepionki Pentaxim oraz

Wybór techniki analitycznej podyktowany jest brakiem różnic w efektywności klinicznej porównywanych technologii medycznych.

Porównywane interwencje

Szczepionka Pentaxim została

Tabela 27. Porównywane interwencje - Pentaxim

Interwencja	
Pentaxim:	
•toksoid błonicy	
•toksoid tężcowy	
•antygeny <i>Bordetella pertusis</i> *	
•wirus poliomyelitis (typ 1 inaktywowany; typ 2 inaktywowany; typ 3 inaktywowany)	
•polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typu b skoniugowany z toksoidem tężcowym	

Perspektywa

W analizie uwzględniono perspektywę płatnika publicznego () oraz perspektywę wspólną (+ pacjent).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Dyskontowanie

Stopę dyskontową dla kosztów przyjęto na poziomie 5% rocznie, efekty zdrowotne nie zostały uwzględnione z uwagi na przyjętą technikę analityczną – analiza minimalizacji kosztów.

Koszty

W analizie uwzględniono

Model

Model ekonomiczny wnioskodawcy został skonstruowany w programie Microsoft Excel Office 2010.

Kluczowe założenia modelu:

- produkt leczniczy Pentaxim

Tabela 28. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr		Wartość	Źródło
Zużycie zasobów			
Liczba podań szczepionki przypadających na 1 dziecko		Pentaxim*: 3 (w 1 r.ż.); 1 (w 2 r.ż.)	
Koszty jednostkowe podania 1 szczepionki (cena detaliczna)			
Pentaxim	płatnik publiczny		wniosek refundacyjny
	płatnik publiczny+ pacjent		

Analiza wrażliwości

Analiza wnioskodawcy zawiera jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano wpływ zmiany wartości niepewnych parametrów na uzyskiwane wyniki. W poniższej tabeli zebrano parametry testowane w analizie wrażliwości (patrz: Tabela 29).

Tabela 29. Parametry testowane w ramach analizy wrażliwości

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

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

Komentarz analityka: W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany wartości poszczególnych parametrów na wyniki analizy. Testowano wszystkie parametry mogące wpływać na wnioskowanie odnośnie opłacalności stosowania szczepionki Pentaxim względem przyjętego w analizie komparatora. Zakresy zmienności testowanych parametrów zostały prawidłowo uzasadnione.

Ograniczenia według wnioskodawcy

Ograniczenia analizy ekonomicznej przedstawione przez wnioskodawcę są następujące:

[redacted]

Komentarz analityka

[redacted]

Walidacja modelu (Wnioskodawca)

Zgodnie z informacją przedstawioną przez wnioskodawcę walidacja wewnętrzna modelu została przeprowadzona poprzez testowanie wartości skrajnych i zerowych oraz analizę kodu programu.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. 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 uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	wybór techniki analitycznej należy uznać za zasadny.
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wymogami ustawy o refundacji przyjęto perspektywę płatnika publicznego oraz perspektywę wspólną. Koszty społeczne wynikające z zachorowalności, utraty produktywności (opieka na dzieckiem) itp., w przypadku porównania szczepionki Pentaxim z PSO nie są kosztami różnicującymi.
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?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co uzasadniono przyjętym schematem podawania szczepionki – ostatnia dawka podawana jest między 16 a 18 miesiącem życia dziecka. W sytuacji, gdy analizowane są jedynie koszty porównywanych terapii – analiza minimalizacji kosztów – przyjęty horyzont czasowy należy uznać za prawidłowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	nd	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	

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

Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	?	Ponieważ przyjęta techniką analityczną była analiza minimalizacji kosztów, nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia. Na potrzeby wyznaczenia wartości CUR (art. 13 Ustawy o refundacji), również nie przeprowadzono przeglądu systematycznego. Wykorzystano badanie
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	nd	j.w.
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag

* - 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)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w Agencji polegającą na sprawdzeniu zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych oraz wartości skrajnych do modelu; sprawdzeniu zgodności wartości wejściowych w modelu z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy; sprawdzeniu czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem finansowania; sprawdzenie czy wartości wejściowe są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie stwierdzono błędów wskazujących na nielogiczną konstrukcję modelu, testowanie wartości zerowych oraz wartości skrajnych dla kosztów produktu leczniczego Pentaxim zwracało spójne wartości. Nie stwierdzono również błędów w założeniach dotyczących sposobu i poziomu finansowania świadczeń. Wykonanie walidacji konwergencji nie było możliwe z uwagi na brak zidentyfikowanych analiz ekonomicznych porównujących szczepionkę Pentaxim

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted content]

Tabela 31. Zestawienie kosztów dla porównania Pentaximu w 2-letnim horyzoncie czasowym

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

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 32. Wyniki analizy minimalizacji kosztów wnioskodawcy

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

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Pentaxim wyznaczana dla perspektywy płatnika publicznego wynosi [redacted]

Cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Pentaxim wyznaczana dla perspektywy wspólnej wynosi [redacted]

Tabela 33. Wyniki analizy progowej

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

Ponieważ analiza kliniczna nie zawiera badań RCT dowodzących wyższości ocenianej szczepionki nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu, urzędowa cena zbytu netto została skalkulowana tak, aby CUR ocenianej technologii nie był wyższy niż CUR dla komparatora.

[redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Zmiana wnioskowania o opłacalności produktu leczniczego Pentaxim wystąpiła przy

Tabela 34. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy wnioskodawcy jest ocena efektywności kosztów szczepionki Pentaxim stosowanej w celu jednoczesnego zabiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi i *poliomyelitis* oraz inwazyjnym zakażeniami wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu b, w szczepieniu niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia oraz w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia. W tym celu przeprowadzono analizę minimalizacji-kosztów dla porównania kosztów całkowitych związanych ze stosowaniem szczepionki Pentaxim oraz

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono

Koszty były dyskontowane na poziomie 5% rocznie.

Ponieważ analiza kliniczna nie zawiera badań RCT dowodzących wyższości ocenianej szczepionki nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu to zachodzą okoliczności art. 13 Ustawy o refundacji. Dlatego, też urzędowa cena zbytu netto została skalkulowana również tak, aby CUR ocenianej technologii nie był wyższy niż CUR dla komparatora.



5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę przeprowadzono w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków płatnika publicznego, tj. NFZ, oraz pacjentów w przypadku podjęcia decyzji o refundacji szczepionki Pentaxim ze środków publicznych.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową stanowi grupa ze wskazaniami do przeprowadzenia szczepienia pierwotnego, czyli wszystkie niemowlęta między 2 a 6 miesiącem życia, oraz dzieci ze wskazaniami do szczepienia uzupełniającego, czyli dzieci do ukończenia 2 roku życia poddawane szczepieniu rok po otrzymaniu szczepienia pierwotnego.

Oszacowanie wielkości populacji docelowej, zgodnej z wnioskiem, przeprowadzono



Perspektywa

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego, [redacted] oraz perspektywę wspólną płatnika publicznego i pacjentów.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, przy założeniu, że Pentaxim będzie finansowany począwszy od roku 2015.

Kluczowe założenia

Model BIA został stworzony w arkuszu Microsoft Excel Office 2010.



- Koszty nie zostały poddane dyskontowaniu, ponieważ analiza przedstawia przepływ środków finansowych w czasie;



Tabela 35. Podstawowe parametry przyjęte w scenariuszu aktualnym i nowym

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

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

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono koszty [redacted]

Tabela 36. Koszty poszczególnych szczepionek uwzględnionych w BIA

Ograniczenia według wnioskodawcy

Wnioskodawca nie przedstawił ograniczeń dla analizy wpływu na budżet.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. 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 uwag
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak uwag
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	Aktualną praktykę kliniczną stanowią szczepienia wykonywane w ramach PSO, finansowane z budżetu Ministra Zdrowia. Finansowanie szczepień w ramach PSO odbywa się na podstawie przepisów ustawy 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.1). Szczepionki są zakupywane w ramach przetargów centralnych organizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia (ZZPMZ). [redacted]
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	[redacted] Szczegółowe uwagi Agencji do tego podpunktu znajdują się pod tabelą z oceną metodyki wpływu na budżet.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Z uwagi na przyjęte w analizie wpływu na budżet założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku – [redacted] – przyjęte założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku należy uznać za zgodne z założeniami dla komparatorów z analizy klinicznej i ekonomicznej.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Obecnie szczepionka Pentaxim, ani żadna inna przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b, nie znajduje się na Wykazie Leków Refundowanych. Szczepienia wykonywane w ramach PSO finansowane są z budżetu Ministra Zdrowia. [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Brak uwag
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Zgodnie z art. 15 ustawy o refundacji „Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy

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

		zastosowaniu następujących kryteriów: 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w którym są refundowane; 2) podobnej skuteczności.”
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	nd	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak uwag

Uwagi AOTM do analizy wnioskodawcy:**5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet****5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy**

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania wnioskodawcy, bądź oszacowania Agencji przeprowadzone na danych dostarczonych przez wnioskodawcę, dotyczących liczebności populacji docelowej.

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

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	

Komentarz analityka:

Wielkość populacji docelowej szacowana jest przez ekspertów klinicznych na 380 tys. rocznie, z kolei wielkość populacji stosującej w chwili obecnej Pentaxim na 60-70 tys. rocznie.

Tabela 39. Wielkość populacji docelowej oszacowana na podstawie opinii ekspertów

Ekspert	Oszacowana wielkość populacji
Prof. dr hab. Anna Dobrzańska Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii	„Liczba kwalifikowanych dzieci do szczepienia to średnia liczba urodzeń pomnożona przez liczbę szczepień – zgodnie z zaleceniami producenta”
Prof. dr hab. n. med. Ewa Bernatowska Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Immunologii Klinicznej	Populacja docelowa: ok. 380 tys./rok Populacja stosująca Pentaxim: 60-70 tys./ rok
	Populacja docelowa: ok. 380 tys./rok Populacja stosująca Pentaxim: 60-70 tys./ rok

Komentarz analityka: w oszacowaniu populacji docelowej stosującej szczepionkę Pentaxim prof. Bernatowska powołuje się na dane sprzedażowe IMS, przekazane przez producenta szczepionki Pentaxim.

Koszty całkowite MZ w roku 2013 związane z zakupem szczepionek DTP/DTaP, IPV oraz Hib, stosowanych w ramach PSO,

Tabela 40. Koszty całkowite MZ w 2013 roku na szczepienia DTP/DTaP, IPV, Hib stosowane w ramach PSO (wnioskodawca)

Komentarz analityka:

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Kategoria	Wariant podstawowy			Wariant minimalny			Wariant maksymalny		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Koszty całkowite									
Wariant podstawowy
Wariant minimalny
Wariant maksymalny
Koszty jednostkowe									
Wariant podstawowy
Wariant minimalny
Wariant maksymalny

Komentarz analityka: wyniki oszacowań dla kosztów łącznych w modelu wnioskodawcy zostały zaokrąglane do pełnych setek, skąd wynika niewielka rozbieżność pomiędzy sumą kosztów składowych a łącznymi kosztami przedstawionymi w tabeli – dotyczy to jedynie cyfr dziesiątek oraz jedności. W przypadku łącznych kosztów oszacowanych z perspektywy płatnika publicznego, wartości przedstawione dla wariantu podstawowego oraz wariantu minimalnego w 2 roku analizy prawdopodobnie zostały przeniesione z modelu bez uwzględnienia zaokrąglenia (w przypadku scenariusza istniejącego koszty ... powinny być jednakowe). Niemniej jednak, opisane wyżej nieścisłości nie mają wpływu na ostateczny wynik analizy (koszty inkrementalne).

Koszty łączne oszacowane dla roku 2015 (1 rok) z perspektywy płatnika publicznego w wariantach podstawowym wyniosły ... Natomiast w wariantach minimalnym i maksymalnym odpowiednio ... Następnie, koszty łączne oszacowane dla roku 2016 (2 rok) z perspektywy płatnika publicznego w wariantach podstawowym ... Natomiast w wariantach minimalnym i maksymalnym odpowiednio ...

Koszty łączne oszacowane dla roku 2015 (1 rok) z perspektywy wspólnej w wariantach podstawowych wyniosły ... Natomiast w wariantach minimalnym i maksymalnym odpowiednio ... Następnie, koszty łączne oszacowane dla roku 2016 (2 rok) z perspektywy płatnika publicznego w wariantach podstawowych wyniosły ... Natomiast w wariantach minimalnym i maksymalnym odpowiednio ...

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Kategoria	Wariant podstawowy			Wariant minimalny			Wariant maksymalny		
	2015	2016	2017	2015	2016	2017	2015	2016	2017
Koszty całkowite									
Wariant podstawowy
Wariant minimalny
Wariant maksymalny
Koszty jednostkowe									
Wariant podstawowy
Wariant minimalny
Wariant maksymalny

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

--	--	--	--	--	--	--

--

Koszt inkrementalny dla łącznych kosztów szacowanych z perspektywy płatnika publicznego w wariantach podstawowym dla 2015 roku (1 rok) wyniósł

W wariantach minimalnym łączne koszty

a w wariantach maksymalnym

Następnie, koszt inkrementalny dla kosztów całkowitych w wariantach podstawowym dla 2016 roku (2 rok) wyniósł

W wariantach minimalnym łączne

a w wariantach maksymalnym

Koszt inkrementalny dla łącznych kosztów szacowanych z perspektywy wspólnej w wariantach podstawowym dla 2015 roku (1 rok) wyniósł

W wariantach minimalnym łączne koszty

a w wariantach maksymalnym

Następnie, koszt

inkrementalny dla kosztów całkowitych w wariantach podstawowym dla 2016 roku (2 rok) wyniósł

W wariantach minimalnym łączne koszty

maksymalnym

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy i warianty skrajne

Komentarz analityka:

--

Wariant dodatkowy

W wariantach dodatkowych przedstawionych przez wnioskodawcę rozpatrywano sytuację,

--

Koszty inkrementalne oszacowane z perspektywy płatnika publicznego dla roku 2015 (1 rok) wynosiłyby [redacted] Natomiast koszty inkrementalne dla roku 2016 (2 rok) odpowiednio - [redacted]

Koszty inkrementalne oszacowane z perspektywy wspólnej dla roku 2015 (1 rok) wynosiłyby w [redacted]. Natomiast koszty inkrementalne dla roku 2016 (2 rok) odpowiednio [redacted]

Tabela 44. Wyniki dla wariantu dodatkowego

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

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzano obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę została przeprowadzona w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków płatnika publicznego oraz pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji szczepionki Pentaxim ze środków publicznych. Populację docelową w analizie stanowi grupa ze wskazaniami do przeprowadzenia szczepienia pierwotnego, czyli wszystkie niemowlęta między 2 a 6 miesiącem życia, oraz dzieci ze wskazaniami do szczepienia uzupełniającego, czyli dzieci do ukończenia 2 roku życia poddawane szczepieniu rok po otrzymaniu szczepienia pierwotnego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Założono, że produkt leczniczy Pentaxim zostanie umieszczony w [redacted]

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania szczepionki Pentaxim ze środków publicznych wiąże się [redacted]

Koszt inkrementalny dla łącznych kosztów szacowanych z perspektywy płatnika publicznego dla 2015 roku (1 rok) wyniósł [redacted] Następnie, koszt inkrementalny dla kosztów całkowitych dla 2016 roku (2 rok) wyniósł [redacted]

Koszt inkrementalny dla łącznych kosztów szacowanych z perspektywy wspólnej dla 2015 roku (1 rok) wyniósł

. Następnie, koszt inkrementalny dla kosztów całkowitych dla 2016 roku (2 rok) wyniósł

6.

*

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy przedstawiono rozwiązania, których wdrożenie powinno doprowadzić do uwolnienia środków publicznych w wysokości wystarczającej do pokrycia wzrostu kosztów płatnika publicznego, związanego z wprowadzeniem do refundacji produktu leczniczego Pentaxim.

Rozwiązania oszczędnościowe zaproponowane przez wnioskodawcę oraz wielkość uwolnionych środków po ich wdrożeniu przedstawiono w tabeli poniżej (patrz: Tabela 46).

Wysokość uwolnionych środków po wdrożeniu rozwiązań zaproponowanych przez wnioskodawcę wyniesie w każdym roku przyjętego horyzontu czasowego (2 lata) analizy. Bilans po uwzględnieniu wzrostu wydatków oszacowanych w BIA wyniesie dla roku 2015 oraz dla roku 2016.

Tabela 46. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 2 lat)
[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 pięcioskładnikowej Pentaxim 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 zawierającej te same komponenty co szczepionka Pentaxim, jednakże występującej pod nazwą handlową Pediacel lub Pentacel, która jest zalecana przez cztery z odnalezionych wytycznych (programy immunizacji z USA, Wielkiej Brytanii, Kanady, Australii, aktualne na 2013/2014 r.). Ponadto należy zauważyć, iż niemal wszystkie pozostałe zagraniczne rekomendacje zalecają stosowanie szczepionki sześcioskładnikowej 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, aktualne na rok 2013/2014). 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 przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Pentavac (inna nazwa handlowa dla ocenianego Pentaximu) na stronach francuskiej agencji HAS.

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS, 2012	Pentavac	Zalecenia: pozytywna rekomendacja, 65% stopa refundacyjna

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 48. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące wysokoskojarzonych szczepionek przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typ b - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja dla szczepionki skojarzonej przeciw DTaP/IPV/Hib			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	AAFP 2014, AAP 2014, ACIP 2011 i 2014, ICSI 2012	+			Pentacel
	Wielka Brytania	Green book 2013	+			Pediacel
	Kanada	PHAC 2013, oraz AHW: AIS (2007-2017), Government of Saskatchewan 2013	+			Pediacel
	Nowa Zelandia	National Immunisation Schedule 2013, oraz Immunisation Handbook 2011 (Ministry of Health)	+			INFANRIX-hexa
	Australia	The Australian Immunisation Handbook, edycja X 2013 (NHMRC), oraz Program Szczepień Ochronnych, na dzień 1 lipca 2013r.	+			Pediacel INFANRIX-hexa
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS, 2012	+			dotyczy preparatu Pentavac

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

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

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[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

Otrzymano 3 stanowiska ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Pentaxim ze środków publicznych. Wszystkie otrzymane opinie są pozytywne. Eksperci zwracają uwagę, że Polska jest ostatnim krajem w Europie stosującym szczepionkę z komórkową komponentą krztuśca – wielokrotnie bardziej reaktywną od szczepionki z bezkomórkową komponentą krztuśca. Zdaniem prof. dr hab. Ewy Bernatowskiej szczepionka pięcioskładnikowa (błonica, tężec, krztusiec, polio i H. Influenzae) jest najbardziej dostosowana do polskiego PSO, a jej wprowadzenie do PSO jest jednym z głównych priorytetów rekomendowanych przez Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. PSO przy Ministrze Zdrowia.

² W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2012, 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. W związku z powyższym w 2014 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja, Słowacja, Grecja, Portugalia.

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

Tabela 50. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania preparatu Pentaxim

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. dr hab. Anna Dobrzańska Konsultant Krajowy w Dziedzinie Pediatrii	<p>- Polska to jedyny kraj w Europie, w którym stosuje się w Programie Szczepień komponentę komórkową krztuśca o pięciokrotnie wyższej reaktogenności w stosunku do bezkomórkowej krztuśca;</p> <p>- szczepienie szczepionką pięciowalentną będzie bardziej bezpieczne i przyjazne dla dziecka;</p> <p>- szczepionki wieloskładnikowe z bezkomórkową komponentą przeciwkrztuścową są rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego.</p>	Brak	Stanowisko pozytywne, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.
Prof. dr hab. n. med. Ewa Bernatowska Konsultant Wojewódzki w Dziedzinie Immunologii Klinicznej	<p>Szczepionka pięciowalentna (błonica, tężec, krztusiec, polio i <i>H. Influenzae</i>) jest najbardziej dostosowana do polskiego PSO*; wprowadzenie takiej szczepionki do PSO jest w tej chwili jednym z głównych priorytetów rekomendowanych przez Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. PSO przy Ministrze Zdrowia;</p> <p>Zastosowanie szczepionki pięciowalentnej pozbawi ruchy antyszczepionkowe argumentów. Nieuzasadnione zarzuty o szkodliwości tiomersalu, który jest składnikiem obecnie stosowanej w PSO szczepionki DTP po wprowadzeniu wysokoskojarzonych szczepionek nie miałyby racji bytu.</p> <p>Ponadto, do zalet szczepionki wieloskładnikowej należy: ograniczenie liczby wkłuc; podanie bezkomórkowej formy krztuśca (Polska, jako jedyny kraj w Europie, stosuje szczepionkę zawierającą komponentę komórkową krztuśca, 5-krotnie bardziej reaktogenną); stosowanie szczepionek skojarzonych jest sposobem na redukcję ryzyka działań niepożądanych, zmniejszenie dawek substancji dodatkowych (adjuwant, konserwanty), redukcję zużycia materiałów opatrunkowych, skrócenie czasu wizyt lekarskich.</p>	Brak	Stanowisko pozytywne, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.
	<p>Szczepionka Pentaxim jest szczepionką skojarzoną (5 w 1) i zalecaną do stosowania u dzieci przez Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), Pediatryczny Zespół Ekspertów do Spraw Programu Szczepień Ochronnych (PZEdsPSO) przy Ministrze Zdrowia.</p> <p>Polska w chwili obecnej jest ostatnim krajem Unii Europejskiej, który nie wprowadził szczepionek skojarzonych (5 w 1 lub 6 w 1) w ramach finansowania publicznego.</p> <p>Szczepionka Pentaxim jest stosowana w celu jednoczesnego zapobiegania 5 chorobom: błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nęcki i inne).</p> <p>Szczepionka skojarzona Pentaxim zawiera w swym składzie bezkomórkowe (acelularne) antygeny <i>Bordetella pertussis</i>, które powodują mniej działań niepożądanych w porównaniu do pełnokomórkowych antygeny krztuśca. Szczepionka Pentaxim ma udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.</p> <p>Szczepionka Pentaxim jest podawana w jednej iniekcji, co daje mniejszą liczbę wkłuc (w pierwszych 2 latach życia z 16 do 9 wkłuc). Wiąże się to także z mniejszą liczbą działań niepożądanych. Daje to bezpieczną możliwość zastosowania dodatkowych zalecanych szczepień u dzieci do drugiego roku życia np. pneumokoki, meningokoki, itp.</p> <p>Wysokie koszty dla rodziców w przypadku zakupu szczepionka Pentaxim powodują, że jest ona kupowana tylko przez część bogatszego społeczeństwa co rodzi nierówności społeczne.</p> <p>Nie bez powodów należy wspomnieć, że przy stosowaniu szczepionek skojarzonych może być mniej argumentów dla ruchów antyszczepionkowych.</p>	Brak	Stanowisko pozytywne, wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych.

* Zdaniem Eksperta stosowanie szczepionek 6-składnikowych (dodatkowo przeciw WZWZ B) wiąże się z niepotrzebnym podaniem dodatkowej dawki przeciw WZWZ B

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego: Pentaxim (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typu b), 1 fiolka z proszkiem + 1 ampułko-strzykawką z zawiesiną po 0,5 ml + 2 igły dołączone do opakowania, kod EAN 5909990625260, wpłynął do AOTM dnia 3 kwietnia 2014 r., pismem znak: MZ-PLR-460-20704-2/KB/14, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji.

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

Szczepionka Pentaxim nie była dotychczas przedmiotem oceny AOTM.

Problem zdrowotny

Szczepionki są to preparaty biologiczne, mające na celu czynną immunoprofilaktykę zawierającą antygeny oraz substancje pomocnicze. Populację docelową dla produktu leczniczego Pentaxim 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* typu B. Obecnie profilaktyka powyższych chorób opiera się na stosowaniu szczepień ochronnych. W Polsce zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (PSO) obowiązującym w 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 krztuśca³) 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.

Opis wnioskowanego świadczenia

Pentaxim jest wysokoskojarzoną pięcioskładnikową szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typu b. 1 dawka szczepionki (0,5 ml) po rekonstytucji zawiera:

- toksoid błonicy¹ - nie mniej niż 30 j.m.;
- toksoid tężcowy¹ - nie mniej niż 40 j.m.;

³ 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.

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

- antygeny Bordetella pertussis: Toksoid1 - 25 mikrogramów oraz Hemaglutynina włókienkowa1 - 25 mikrogramów,
- poliovirus (inaktywowany): 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 *Haemophilus* typ b - 10 mikrogramów, skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym – 18-30 mikrogramów.

Zgodnie z ChPL, Pentaxim stosuje się w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia oraz w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia.

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 sześcioskładnikowych (DTaP-IPV-HepB/Hib – uodporniających dodatkowo przeciwko WZW typu B). Wszystkie wytyczne (poza Polskim PSO na 2014) 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 2013/2014 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.

Z nadesłanych do Agencji opinii eksperckich wynika, iż jedynie ok. 40% dzieci szczepionych jest z wykorzystaniem szczepionek finansowanych w ramach PSO; reszta otrzymuje nier refundowane szczepionki skojarzone. Eksperti wnioskują, iż objęcie refundacją szczepionki Pentaxim zastąpi przede wszystkim stosowanie szczepionek pojedynczych, dostępnych w ramach PSO; stopień przejęcia będzie zależał od poziomu refundacji Pentaximu.

Wnioskodawca w swojej analizie klinicznej, jako komparator dla szczepionki Pentaxim wskazał aktualny Program Szczepień Ochronnych na 2014 rok. W świetle, odnalezionych wytycznych praktyki klinicznych oraz nadesłanych do Agencji opinii ekspertów klinicznych, wybór wnioskodawcy należy uznać za prawidłowy.

Skuteczność kliniczna

Do podstawowej analizy klinicznej włączono 1 badanie RCT () oceniające skuteczność kliniczną Pentaximu w porównaniu do oddzielnego stosowania szczepionek DTaP, IPV oraz Hib. Dodatkowo, do poszerzonej analizy efektywności oraz bezpieczeństwa włączono , które zostały opisane jako jednoramienne (). We wszystkich badaniach podawano szczepionki w schemacie 3 dawek pierwotnych (do 6. m.ż.) oraz/lub 1 dawkę uzupełniającą (16-20 m.ż.).

Ocena skuteczności

Ocena immunogenności została przeprowadzona na podstawie następujących punktów końcowych: seroprotekcja (odsetek dzieci, u których zaobserwowano poziom przeciwciał po zakończeniu całego cyklu szczepienia) lub serokonwersja oraz średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMC/GMT).

Szczepienia pierwotne

W badaniu porównano immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki wysokoskojarzonej Pentaxim podawanej w dwóch schematach: w 2. 3. 4. lub w 3. 4. 5. m.ż. w stosunku do szczepień podawanych w oddzielnych iniekcjach (w 2. 3. 4. m.ż.). Wskaźnik seroprotekcji oraz serokonwersji osiągnął poziom ochronny dla większości pacjentów. Hipoteza badawcza () została potwierdzona dla wszystkich antygenów zawartych w szczepionce wysokoskojarzonej, dla obydwu schematów podania, na podstawie przedziału ufności różnic dla poziomu seroprotekcji/serokonwersji między grupą badaną a kontrolą a także grupą historyczną (badanie). Wszystkie dzieci wytworzyły ochronny poziom przeciwciał względem błonicy, tężca oraz polio typ I, a także względem polio typ II (za wyjątkiem jednego dziecka) oraz typu III (za wyjątkiem dwójki dzieci). Wskaźnik serokonwersji dla anty-PT był na podobnym poziomie we wszystkich grupach (100%, 100% i 97,4%), natomiast dla anty-FHA był wyższy dla grup otrzymujących Pentaxim 2-3-4, 3-4-5 względem grupy kontrolnej (98,0%, 99,6% vs 89,1). W przypadku *H influenzae* dla

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

stężenia anty-PRPT $\geq 0,15$ [$\mu\text{g/ml}$] seroprotekcja obserwowana była na następującym poziomie: 97,6%, 99,1% oraz 100%, natomiast dla anty-PRPT $\geq 1,0$ [$\mu\text{g/ml}$] wyniosła: 92,1%, 95,6% oraz 99,6%, (odpowiednio Pentaxim 2-3-4, 3-4-5 oraz grupa kontrolna).

Ponadto, do analizy klinicznej włączono badania jednoramienne oraz pojedyncze ramiona badań kontrolowanych dla szczepionki Pentaxim/Pentavac (). Analiza seroprotekcji wykazała, iż zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do błonicy, tężca, polio typu I, II oraz typu III stwierdzono u wszystkich dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu w badaniu . Zabezpieczający poziom przeciwciał dla tych samych antygenów w badaniu osiągnęło 96,6-100% dzieci. W odniesieniu do anty-PT oraz anty-FHA odsetek dzieci, u których uzyskano serokonwersję wynosił: 92,4%-93,9% () do 100% (). W odniesieniu do anty-PRP ($\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$) 91,2-99,3% dzieci uzyskało seroprotekcję, natomiast u 44,6% () - 97,1% () dzieci odnotowano stężenie przeciwciał zapewniające długotrwałą ochronę (anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$).

Dodatkowo, do analizy klinicznej włączono badania jednoramienne lub pojedyncze ramiona badań kontrolowanych, w których szczepionka Pentaxim/ Pentavac (). Wskaźnik seroprotekcji dla antygenów błonicy oraz krztuśca mieścił się odpowiednio w zakresach 97,1-100% oraz 92,9-99,3% (dla anty-PT) i 83,9-99,3% (dla anty-FHA). U wszystkich dzieci odnotowano zabezpieczający poziom przeciwciał anty-tężec, anty-polio typu I oraz typu III, natomiast wskaźnik seroprotekcji dla przeciwciał anty-polio typu II mieścił się w zakresie 99,3-100%. Poziom przeciwciał dla antygeny Hib (PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$) mieścił się w zakresie 94,6% () – 100% (). Natomiast, zabezpieczający poziom przeciwciał anty-HBs został osiągnięty u 97,8-100% dzieci.

Szczepienie uzupełniające

W badaniu wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji w poszczególnych grupach wyniósł 100% dla wszystkich analizowanych przeciwciał, za wyjątkiem anty-PT: 97,6%, 95,2% i 80,4% oraz anty-FHA: 89,9%, 85,5% i 92,4% (odpowiednio Pentaxim 2-3-4, 3-4-5 i grupa kontrolna). Natomiast średnie geometryczne miana analizowanych przeciwciał (GMC/GMT) znacznie wzrosły dla wszystkich badanych grup 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym oraz uzupełniającym. Nie odnotowano różnic względem GMC/GMT badanych grup dla większości analizowanych antygenów, jednak miana anty-D, anty-PT oraz anty-FHA były nieznacznie większe w przypadku grup Pentaxim 2-3-4/3-4-5 w porównaniu do grupy kontrolnej.

Ponadto, do analizy klinicznej włączono badania jednoramienne oraz pojedyncze ramiona badań kontrolowanych dla szczepionki Pentaxim/ Pentavac (). Zabezpieczające stężenie przeciwciał miesiąc po podaniu szczepienia uzupełniającego w odniesieniu do błonicy, tężca ($\geq 0,01$ $\mu\text{g/ml}$), polio typu I, II, III stwierdzono u wszystkich szczepionych dzieci (jedynie w badaniu wskaźnik seroprotekcji dla anty-D wyniósł 92,7%). Wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do antygeny PRP ($\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$) wynosił 97,7-100%, podczas gdy wskaźnik serokonwersji w odniesieniu do antygenów krztuśca wahał się od 91,7% do 100%, w zależności od jego rodzaju (FHA, PT). Podano wyniki oceny długoterminowej immunogenności szczepionki między 5.-6. lub 4.-6. r.ż. wskaźnik protekcji względem tężca ($\geq 0,01$), błonicy ($\geq 0,01$), poliomyelitis oraz PRP u większości zaszczepionych dzieci był wysoki i odpowiednio wyniósł 99-100%, 92,7-95%, 96-100% oraz 97-100%. Natomiast dla anty-PT wyniósł 41-45%.

Dodatkowo, do analizy klinicznej włączono badania jednoramienne lub pojedyncze ramiona badań kontrolowanych, w których szczepionka Pentaxim/ Pentavac w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW B (). W porównaniu do szczepień uzupełniających podawanych bez szczepienia WZW typu B zabezpieczający poziom przeciwciał u wszystkich dzieci dodatkowo wystąpił dla antygeny Hib (PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$). W przypadku krztuśca wskaźnik seroprotekcji wynosił 99,2% ().

Skuteczność praktyczna

Nie przedstawiono.

Bezpieczeństwo stosowania

Według autorów publikacji wszystkie szczepionki były dobrze tolerowane. W przypadku miejscowych działań niepożądanych tkliwość występowała najczęściej (25–39,5%), rzadziej występował rumień oraz obrzęk: 19,8-20,8% vs 8,2-8,9%, oraz 11,9-13,6% i vs 3,5-4,3% (Pentaxim vs grupa kontrolna) dla szczepienia pierwotnego. Wyniki dotyczące szczepienia uzupełniającego podtrzymują tę tendencję, choć są występują częściej: 36,9-37,1% i vs 10,5-13,6% (rumień) oraz 26,6-27,5% i vs 3,5-7,5% (obrzęku). Natomiast gorączka, wymioty oraz nadmierna płacliwość należały do ogólnych działań niepożądanych występujących najczęściej. Brak istotnych różnic między dwoma schematami podania Pentaximu w ryzyku

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

wystąpienia ogólnych zdarzeń niepożądanych, jedynie częstość występowania wymiotów była większa dla grupy Pentaxim 2-3-4 w porównaniu do Pentaxim 3-4-5. W porównaniu Pentaximem (łącznie oba schematy) vs grupa kontrolna podobnie ryzyko wystąpienia wymiotów było wyższe (). Natomiast ryzyko wystąpienia nasilonej płaczliwości () oraz drażliwość w stopniu ciężkim były znacząco niższe dla grupy Pentaxim vs kontrola. Dodatkowo dla szczepienia uzupełniającego zaobserwowano, że ryzyko gorączki () oraz utraty apetytu () było wyższe.

Dodatkowo, do analizy bezpieczeństwa włączono badania jednoramienne oraz pojedyncze ramiona badań kontrolowanych, w których podawany był sam Pentaxim/ Pentavac lub w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B.

Dodatkowe badania dla Pentaxim/ Pentavac

Częstość występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych, występujących w miejscu podania była niska i dobrze tolerowana. Do najczęściej występujących miejscowych NOP należał rumień w miejscu podania szczepionki: 0,8- 6,0% () oraz obrzęk: od 4,3% () do 7,7% (). Częstość występowania uogólnionych NOP była rzadka – zaobserwowano gorączkę 3,4-8,5% (), senność 1,2-2,6%, drażliwość 1,5-5,2% oraz utratę apetytu 1,3% (). Częstość występowania miejscowych NOP była znacząco zróżnicowana pomiędzy badaniami – od 12,9% () do 57,5% (), do najczęściej występujących należał ból: od 12% () do 48,2% (), w tym odpowiednio 0,3% i 0,6% w stopniu ciężkim. Rzadziej występowało stwardnienie (0,0%-25,8%), zaczerwienienie (0,5%-34,9%) oraz obrzęk (1,0%-25,8%) w miejscu podania.

Podczas szczepienia uzupełniającego najczęstszym zdarzeniem niepożądany w miejscu podania był ból – u 21,7% () do 60,6% dzieci (), w tym w stopniu ciężkim u 1,3-5,4% dzieci. Rzadziej w badaniach występowało zaczerwienienie: 1,0%-41,7% oraz obrzęk: 4,3-39,9%, w tym u 1,2-9,0% w tym łącznie w stopniu ciężkim. Ponadto, w badaniu () odnotowano łączny odsetek wystąpienia działań niepożądanych ogólnie oraz w stopniu ciężkim u odpowiednio, 61,4% oraz 17,0% pacjentów. Zaobserwowano następujące uogólnione NOP: gorączka - od 7,8% () do 29,4% (); utrata apetytu – od 1,7% () do 32,8 (), płacz – od 0,9% () do 36,1% (), drażliwość - od 4,7% () do 35,0% (), senność – od 8,7% () do 26,1% () i wymioty – od 7,2% () do 14,0% (). Natomiast do najczęściej raportowanych uogólnionych NOP w stopniu ciężkim należały: gorączka (1,4-3,2%), senność (0,6-1,1%), utrata apetytu (0,5-3,3%), drażliwość (0,4-2,4%) oraz płacz (0,5%-2,4%). Odsetek pacjentów łącznie w badaniu (), u których wystąpiły uogólnione NOP wynosił 53,4%, w tym 5,4% w stopniu ciężkim.

Dodatkowe badania dla Pentaxim/ Pentavac w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B

Częstość występowania uogólnionych NOP również znacząco wahała się pomiędzy poszczególnymi badaniami – od 22,9% () do 60,2% (), w tym odpowiednio 9,5% oraz 3,0% zaklasyfikowane jako ciężkie. Zdarzenia niepożądane ogółem to gorączka - od 11,0% () do 27,4% (); utrata apetytu – od 6,3% () do 23,1 (), płacz – od 12,3% () do 37,9% (), drażliwość - od 11,6% () do 42,9% (), senność – od 5,4% () do 34,9% () oraz wymioty – od 7,6% () do 21,7% (). Do najczęściej raportowanych uogólnionych NOP w stopniu ciężkim należały senność (0,0-15,4%), biegunka (0,7%-1,9%) oraz płacz (0,2%-1,3%).

Podobnie jak dla szczepienia pierwotnego, najczęściej występującym miejscowym NOP był ból – u 47,4% () oraz u 60,6% (), w tym u odpowiednio 1,3% i 7,2% dzieci w stopniu ciężkim. Podobnie jak dla szczepienia pierwotnego rzadziej występowało zaczerwienienie, (odpowiednio: 11,5%; oraz 39,4%), obrzęk (odpowiednio: 9,6% oraz 39,4%) oraz stwardnienie w miejscu podania (4,5% w badaniu ()). Ponadto, w badaniu (), odnotowano zaczerwienienie oraz stwardnienie w stopniu ciężkim u odpowiednio 3,3% oraz 3,9% pacjentów.

Również jak dla szczepienia pierwotnego do uogólnionych NOP należała gorączka (28,8%), drażliwość (31,4%) oraz senność (18,6%), odpowiednio: u 3,2%, 1,9% oraz 0,6% pacjentów o ciężkim stopniu (). Natomiast, w badaniu () najczęstszym ogólnym NOP był płacz (36,1%) a następnie utrata apetytu (32,8%), drażliwość (31,7%), gorączka (29,4%), senność (26,1%) i wymioty (11,7%). W tym w stopniu ciężkim: utrata apetytu (3,3%), gorączka oraz płacz (po 1,7%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy wnioskodawcy jest ocena efektywności kosztów szczepionki Pentaxim stosowanej w celu jednoczesnego zabiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi i *poliomyelitis* oraz inwazyjnym zakażeniami

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

wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu b, w szczepieniu niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia oraz w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia. W tym celu przeprowadzono analizę minimalizacji-kosztów dla porównania kosztów całkowitych związanych ze stosowaniem szczepionki Pentaxim

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono

Koszty były dyskontowane na poziomie 5% rocznie.

Ponieważ analiza kliniczna nie zawiera badań RCT dowodzących wyższości ocenianej szczepionki nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi we wnioskowanym wskazaniu to zachodzą okoliczności art. 13 Ustawy o refundacji. Dlatego, też urzędowa cena zbytu netto została skalkulowana również tak, aby CUR ocenianej technologii nie był wyższy niż CUR dla komparatora.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę została przeprowadzona w celu oszacowania prawdopodobnych wydatków płatnika publicznego oraz pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji szczepionki Pentaxim ze środków publicznych. Populację docelową w analizie stanowi grupa ze wskazaniami do przeprowadzenia szczepienia pierwotnego, czyli wszystkie niemowlęta między 2 a 6 miesiącem życia, oraz dzieci ze wskazaniami do szczepienia uzupełniającego, czyli dzieci do ukończenia 2 roku życia poddawane szczepieniu rok po otrzymaniu szczepienia pierwotnego. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, oraz dodatkowo z perspektywy wspólnej, w 2-letnim horyzoncie czasowym. Założono, że produkt leczniczy Pentaxim zostanie umieszczony w

Pozytywna decyzja odnośnie finansowania szczepionki Pentaxim ze środków publicznych wiąże się

Koszt inkrementalny dla łącznych kosztów szacowanych z perspektywy płatnika publicznego dla 2015 roku (1 rok) wyniósł

Następnie, koszt

inkrementalny dla kosztów całkowitych dla 2016 roku (2 rok) wyniósł

Koszt inkrementalny dla łącznych kosztów szacowanych z perspektywy wspólnej dla 2015 roku (1 rok) wyniósł

[redacted]. Następnie, koszt inkrementalny dla kosztów całkowitych dla 2016 roku (2 rok) wyniósł [redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych odnoszących się do ocenianego produktu leczniczego. Odnaleziono natomiast rekomendacje kliniczne odnoszące się do szczepionki zawierającej te same komponenty co szczepionka Pentaxim, jednakże występującej pod nazwą handlową Pediacel lub Pentacel, która jest zalecana przez cztery z odnalezionych wytycznych (programy immunizacji z USA, Wielkiej Brytanii, Kanady, Australii, aktualne na 2014 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, aktualne na rok 2014).

Odnaleziono 1 rekomendację refundacyjną dotyczącą finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Pentavac (inna nazwa handlowa dla ocenianego Pentaximu) na stronach francuskiej agencji HAS.

Uwagi dodatkowe

Wszystkie otrzymane opinie eksperckie, w tym konsultanta krajowego w dz. pediatrii, są pozytywne w kwestii zasadności finansowania szczepionki Pentaxim ze środków publicznych. Ekspertki zwracają uwagę, że Polska jest ostatnim krajem w Europie stosującym szczepionkę z komórkową komponentą krztuśca – wielokrotnie bardziej reaktogenną od szczepionki z bezkomórkową komponentą krztuśca. Zdaniem prof. dr hab. Ewy Bernatowskiej szczepionka pięciokomponentowa (błonica, tężec, krztusiec, polio i H. Influenzae) jest najbardziej dostosowana do polskiego PSO, a jej wprowadzenie do PSO jest jednym z głównych priorytetów rekomendowanych przez Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. PSO przy Ministrze Zdrowia.

13. Źródła

Piśmiennictwo

AAFP 2014	American Academy of Family Physicians: Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 18 years – 2014; http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-schedule.pdf (dostęp 26.05.2014)
AAP 2014	THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS: Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule—United States, <i>Pediatrics</i> 2014;133:357
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, <i>Morbidity and Mortality Weekly Report, February 1, 2013 / Vol. 62.</i> , http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm62e0128.pdf (dostęp 26.05.2014)
ACIP 2014	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, 2014, <i>Morbidity and Mortality Weekly Report, February 3, 2014 / Vol. 63.</i> , http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm6305.pdf (dostęp 26.05.2014)
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, http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6002.pdf (dostęp 26.05.2014)
AHW: AIS (2007-2017)	ALBERTA IMMUNIZATION STRATEGY 2007-2017, http://www.health.alberta.ca/documents/Immunization-Strategy-07.pdf (dostęp: 26.05.2014 r.)
Antonchak 2013	Antonchak Z, Zalis'Ka O, Horbachevska O-H. Cost analysis of vaccination for children in Ukraine. <i>Value in Health</i> 2013 16:7(A346)
Bernatowska 2011	Bernatowska E. Szczepionki wysokoskojarzone – nowy plan strategiczny dla szczepień obowiązkowych w Programie Szczepień Ochronnych. <i>Standardy medyczne/Pediatrics</i> 2011; 8: 100-113.
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
Government of Saskatchewan 2013	Government of Saskatchewan: Routine Immunization Schedules as of July 2013, http://www.health.gov.sk.ca/adx/asp/adxGetMedia.aspx?DocID=e092a8d2-9b4d-443f-89dc-3875dcb219a0&MediaID=6363&Filename=routine-immunization-schedule-jul2012.pdf&I=English (dostęp: 26.05.2014 r.)
Green book 2013	Salisbury D., Ramsay M., Noakes K.: Immunisation against infectious disease, https://www.gov.uk/government/collections/immunisation-against-infectious-disease-the-green-book#the-green-book (dostęp: 26.05.2014 r.)
Green book 2014	https://www.gov.uk/government/publications/immunisation-schedule-the-green-book-chapter-11 (dostęp: 26.05.2014 r.)
HAS 2011	Commission de la Transparence avis 7 septembre 2011 Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 11 janvier 2006 (JO du 03 octobre 2007) INFANRIXQUINTA, poudre et suspension pour

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

	suspension injectable en seringue préremplie. Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/infanrixquinta_-_ct8896.pdf Data ostatniego dostępu: 14 stycznia 2014 r
HAS 2012	Avis 4 janvier 2012. Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 8 janvier 2007 (JO du 29 avril 2009) PENTAVAC, poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie. Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1192726/fr/pentavac?xtmc=&xtr=1 Data ostatniego dostępu: 14 stycznia 2014 r
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; https://www.icsi.org/asset/lzd430/Immun-Interactive0113.pdf (dostęp 26.05.2014)
Immunisation Handbook 2011	Ministry of Health. 2011. Immunisation Handbook 2011, Wellington: Ministry of Health, May 2011, http://www.health.govt.nz/publication/immunisation-handbook-2011 (dostęp: 26.05.2014 r.)
Immunisation Handbook 2014	Ministry of Health. 2014. Immunisation Handbook 2014, Wellington: Ministry of Health, May 2014, http://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/immunisation_handbook_2014.pdf (dostęp: 28.05.2014 r.)
Mazurowska-Magdzik 2001	Mazurowska-Magdzik W.: „SZCZEPIONKI MONOWALENTNE I POLIWALENTNE (SKOJARZONE) WADY I ZALETY ICH STOSOWANIA”, <i>Przegląd Pediatryczny</i> 2001, VOL 31, NO 2, 103-106; strona internetowa:

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

	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
National Immunisation Program Schedule 2013	Australian Government, Department of Health and Ageing: National Immunisation Program Schedule From 1 July 2013; http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/4CB920F0D49C61F1CA257B2600828523/\$File/nips-oct2013.pdf (dostęp: 26.05.2014 r.)
National Immunisation Schedule 2013	Ministry of Health in New Zealand: National Immunisation Schedule, 2013; http://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/new-zealand-immunisation-schedule (dostęp: 26.05.2014 r.)
PHAC 2013	Public Health Agency of Canada: Canadian Immunization Guide, 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
PSO 2014	Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2014. Dostępne online pod adresem: http://gistest.pis.gov.pl/ckfinder/userfiles/files/EP/informacje%20dla%20podr%C3%B3w%C5%BCuj%C4%85cych/PSO%202014.pdf
Rywczyak 2012	Rywczyak 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
Szczeklik 2011	Szczeklik 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
The Australian Immunisation Handbook, 2013	Australian Government, Department of Health and Ageing: The Australian Immunisation Handbook 10th edition 2013, http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/EE1905BC65D40BCFCA257B26007FC8CA/\$File/handbook-Jan2014v2.pdf (dostęp: 26.05.2014 r.)
WHO 2014	WHO recommendations for routine immunization - summary tables; http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table2.pdf?ua=1 (dostęp: 26.05.2014 r.)

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

Zhou 2014	<i>Zhou F, Shefer A, Wenger J, Messonnier M, Wang LY, Lopez A, Moore M, Murphy TV, Cortese M, Rodewald L. Economic Evaluation of the Routine Childhood Immunization Program in the United States, 2009, Pediatrics 2014;133:577</i>

14. Załączniki

[Redacted]

[Redacted]

Zal. 3.

[Redacted]

Zal. 4. Uzupełnienie z dnia 19.05.2014r. przekazane pismem MZ-PLR-460-19426-4/KB/14 z dnia 20.05.2014r.