




INAR

A CERTARA COMPANY

Produkt leczniczy **Infanrix hexa**  
w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca,  
wirusowego zapalenia wątroby typu B,  
*poliomyelitis* i zakażeń wywoływanych przez  
*Haemophilus influenzae* typ b –  
**analiza problemu decyzyjnego**

Instytut Arcana a Certara Company  
ul. Kuklińskiego 17,  
30-720 Krakow  
Tel/Fax. +48 12 26 36 038  
www.inar.pl

Kraków, 



## SPIS TREŚCI

Spis treści .....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów .....	5
1. Streszczenie.....	8
2. Cel i metodyka.....	11
3. Problem zdrowotny.....	12
3.1. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego.....	12
3.2. Etiologia i patogenezę .....	13
3.3. Rozpoznanie .....	13
3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania .....	15
3.4.1. Objawy i przebieg choroby .....	15
3.4.2. Rokowanie i powikłania .....	16
3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	17
3.5.1. Obciążenie społeczno-ekonomiczne.....	19
3.6. Aktualne postępowanie medyczne .....	21
3.6.1. Wytyczne kliniczne .....	22
3.6.1.1. Wytyczne polskie .....	22
3.6.1.2. Wytyczne zagraniczne .....	25
3.6.1.3. Podsumowanie odnalezionych wytycznych .....	31
3.7. Wybór populacji docelowej.....	32
3.7.1. Dane epidemiologiczne .....	32
3.7.2. Liczebność populacji docelowej.....	32
4. Interwencja oceniana .....	36
4.1. Opis świadczenia .....	36
4.1.1. Wskazania rejestracyjne .....	36
4.1.2. Wskazanie wnioskowane.....	36
4.1.3. Mechanizm działania .....	36
4.1.4. Dawkowanie i sposób podania .....	41
4.1.5. Przeciwwskazania .....	42
4.1.6. Działania niepożądane.....	43
4.1.7. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania .....	45

4.1.8.	Okres ważności ( <i>shelf-life</i> ) i przechowywanie .....	47
4.1.9.	Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania .....	47
4.1.10.	Informacje dotyczące rejestracji Infanrix hexa [22].....	48
4.1.11.	Infanrix hexa w koadministracji z innymi szczepionkami .....	49
4.2.	Wartość dodana szczepionki wysokoskojarzonej Infanrix hexa .....	51
4.3.	Rekomendacje refundacyjne dla szczepionki Infanrix hexa .....	56
4.3.1.	Rekomendacje polskie (AOTMiT).....	57
4.3.2.	Rekomendacje zagraniczne .....	57
4.3.3.	Decyzje refundacyjne zagraniczne dotyczące ocenianej interwencji .....	58
5.	Alternatywne świadczenia .....	62
5.1.	Uzasadnienie wyboru komparatora .....	62
6.	Efekty zdrowotne .....	67
7.	Typ badania .....	69
8.	Podsumowanie .....	70
9.	Załącznik .....	72
9.1.	Zestawienie szczepionek aktualnie zarejestrowanych w Polsce .....	72
9.2.	Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych .....	73
10.	Piśmiennictwo .....	77
11.	Spis tabel .....	85
12.	Spis schematów i wykresów .....	87

## LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

<b>ZLECENIODAWCA</b>	<b>GSK Services Sp. z o.o.</b>	ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, Polska
<b>WYKONAWCA</b>	<b>Instytut Arcana a Certara Company</b>	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 <a href="http://www.inar.pl">www.inar.pl</a>
<b>DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY</b>	██████████	██████████
	██████████	██████████

██████████	
██████████	▪ Analiza problemu decyzyjnego
██████████	▪ Analiza problemu decyzyjnego
██████████	▪ Analiz problemu decyzyjnego
██████████	▪ Analiza problemu decyzyjnego. ▪ Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną oraz korektę językową

<b>AUTORZY: Instytut Arcana – aktualizacja opracowania</b>	
██████████	▪ Analiza problemu decyzyjnego
██████████	▪ Analiza problemu decyzyjnego
██████████	▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ▪ Koordynator prac ▪ Nadzór merytoryczny
██████████	▪ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

### KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *GSK Services Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AAFP</b>	<i>American Academy of Family Physicians</i>
<b>AAP</b>	<i>American Academy of Paediatrics</i>
<b>ACIP</b>	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
<b>ACOG</b>	<i>American College of Obstetricians and Gynaecologist</i>
<b>AKL</b>	Analiza efektywności klinicznej
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>APD</b>	Analiza problemu decyzyjnego
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>BCG</b>	Żywa szczepionka przeciwko gruźlicy (ang. <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> )
<b>b.d.</b>	Brak danych
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>dTap</b>	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi ze zmniejszoną zawartością komponentów błoniczego i krztuścowego (zawierającą bezkomórkowy komponent krztuśca)
<b>DTaP/DTPa</b>	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi zawierający bezkomórkowy komponent krztuśca
<b>DTaP-IPV-Hib</b>	Wysokoskojarzona szczepionka 5w1 przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio i Hib
<b>DTPa</b>	Szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa komponenta)
<b>DTPw</b>	Szczepionka z całokomórkową komponentą krztuśca
<b>EKG</b>	Elektrokardiogram
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPI</b>	Expanded Program on Immunisation
<b>FDA</b>	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
<b>FHA</b>	Hemaglutynina włóknikowa
<b>GIS</b>	Główny Inspektorat Sanitarny
<b>GMC</b>	Średnie geometryczne stężenia przeciwciał
<b>GMT</b>	Średnie geometryczne miana przeciwciał
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Wysoki Urząd ds. Zdrowia we Francji (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> )

<b>HBsAg</b>	Antygen, którego poziom świadczy o zakażeniu wirusem HBV
<b>HBV</b>	Wirusowe zapalenie wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i> )
<b>Hib</b>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<b>IPV</b>	Szczepienie przeciwko ostremu nagminnemu porażeniu dziecięcemu – poliomyelitis (ang. <i>Inactivated Polio Vaccine</i> )
<b>IRF</b>	<i>Institut for Rationel Farmakoterapi</i> (ang. <i>Institute for Rational Pharmacotherapy</i> )
<b>ml</b>	Mililitr
<b>MMR</b>	Szczepienie przeciwko odrze, śwince, różyczce (ang. <i>Measles, Mumps and Rubella</i> )
<b>msc</b>	Miesiąc
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NICE</b>	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NOP</b>	Niepożądane odczyny poszczepienne
<b>Pa</b>	Bezkomórkowa komponenta krztuśca
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PCV</b>	Szczepienie przeciwko inwazyjnym zakażeniom <i>Streptococcus pneumoniae</i>
<b>PCV10</b>	Szczepionka przeciwko pneumokokom 10-walentna (PhiD-CV)
<b>PCV13</b>	Szczepionka przeciwko pneumokokom 13-walentna
<b>PCV7</b>	Szczepionka przeciwko pneumokokom 7-walentna
<b>PICOS</b>	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
<b>PRN</b>	Pertaktyna
<b>PSO</b>	Program Szczepień Ochronnych
<b>PSUR</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>periodic safety update report</i> )
<b>PT</b>	Toksyna krztuścowa (ang. <i>Pertussis Toxin</i> )
<b>PTAC</b>	Nowozelandzki Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> )
<b>PZEPSO</b>	Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia
<b>PZH</b>	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
<b>RWD</b>	Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>Real World Data</i> )
<b>RWE</b>	<i>Real world evidence</i>
<b>SIDS</b>	Zespół nagłej śmierci niemowląt (ang. <i>Sudden infant death syndrome</i> )
<b>SMC</b>	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
<b>SMM</b>	Szpiczak tlący się (ang. <i>smouldering myeloma</i> )

<b>SAEs</b>	Poważne zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious adverse events</i> )
<b>URPLW MiPB</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>VC</b>	Pokrycie szczepionkowe; wyszczepialność (ang. <i>Vaccine coverage</i> )
<b>VE</b>	Efektywność szczepionki (ang. <i>Vaccine effectiveness</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>ww.</b>	Wyżej wymienione/y
<b>WZW typ B</b>	Wirusowe zapalenie wątroby typu B

## 1. STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych (tj. wskazanie kierunku i zakresu raportu HTA zgodnie ze schematem PICO(S)), w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją szczepionki Infanrix hexa stosowanej u niemowląt i dzieci w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis*, wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz zakażeń wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b w ramach szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*

### Populacja

Zdrowe niemowlęta i dzieci do 2. roku życia, u których stosuje się immunizację czynną w postaci szczepienia pierwotnego i uzupełniającego przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeniom wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b. Uwzględniony przedział wiekowy wybranej populacji jest podyktowany okresem, w którym zalecane jest podanie wszystkich dawek ocenianej szczepionki Infanrix hexa (tj. trzech dawek pierwotnych i jednej dawki uzupełniającej) zgodnie z zapisami ujętymi w ChPL [22]. Wybrana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla szczepionki Infanrix hexa [22]. Dodatkowo, analizowaną populację będą stanowić niemowlęta/dzieci z grupy ryzyka tj. urodzone przedwcześnie i/lub z niską masą urodzeniową.

### Interwencja

Ocenianą interwencją jest szczepionka skojarzona Infanrix hexa przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) (HBV), *poliomyelitis* (inaktywowana) (IPV) i przeciwko *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) skoniugowana (adsorbowana) w postaci proszku i zawiesiny do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań [22]. Oceniany schemat szczepienia pierwotnego składa się z 3 dawek (po 0,5 ml) oraz z 1 dawki szczepienia uzupełniającego, które powinny być podane zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Dodatkowo, ocenie podlegać będzie szczepionka Infanrix hexa podawana w koadministracji z dostępnymi w Polsce szczepionkami przeciwko rotawirusom (Rotarix, RotaTeq), pneumokokom (Synflorix, Prevenar 13) i/lub meningokokom (Meningitec, NeisVac-C, Nimenrix).

### Komparator

Wybór komparatora został oparty o obowiązujące wytyczne AOTMiT [2] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań [116]. Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję oraz refundowaną technologię opcjonalną. Uwzględniono również kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Stosowane obecnie schematy immunizacji zidentyfikowano na podstawie analizy aktualnie obowiązującego Programu Szczepień Ochronnych (PSO 2021) oraz dostępnych zagranicznych schematów szczepień w populacji dzieci do 2. roku życia [74].

Zgodnie z zagranicznymi kalendarzami immunizacji w przypadku szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW B, polio i Hib standardem jest podawanie szczepionek wysokoskojarzonych (**6w1 lub 5w1**) [18, 96, 97, 100, 114, 118].

Szczepienia powszechne w polskim PSO 2021 u dzieci do 2. roku życia, realizowane są szczepionką 3w1 (DTPw) + monowalentnymi szczepionkami: IPV, Hib i HBV. W PSO 2021 opisany jest również **wariant szczepień z wykorzystaniem szczepionki wysokoskojarzonej 5w1 (DTPa-IPV-HiB)** + monowalentna szczepionka HBV albo **szczepionki wysokoskojarzonej 6w1 (DTaP-IPV-Hib-wzWB)**. Wysokoskojarzone szczepionki 6w1 zostały dopisane jako wariant szczepień w części A.1. PSO obowiązującego w 2021 roku, we wcześniejszych PSO uwzględniony był jedynie wariant z użyciem szczepionki 5w1 [74].

Zgodnie z opinią AOTMiT przedstawioną w analizie weryfikacyjnej dla szczepionki 6w1 Hexacima: „z uwagi na utrzymujący się od dłuższego czasu brak na polskim rynku szczepionki błonicy-tężcowo-krztuścowej z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP lub DTPa) nie stanowi ona właściwego komparatora dla szczepionki 6w1”. Jak wskazano w Komunikacie MZ z 2016 r. obecnie w populacji dzieci z grup ryzyka stosuje się szczepionki DTaP-IPV lub DTPa-IPV, a w przypadku ich braku



szczepionki 5w1 lub 6w1. W opinii AOTMiT, z uwagi na kupowanie przez znaczną część rodziców szczepionek 5w1 i 6w1 z własnych środków powinny one stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji również w populacji ogólnej [3].

Mając na uwadze opinię Konsultanta Krajowego ds. Pediatrii dotyczącą zasadności wprowadzenia szczepionek wysokoskojarzonych do obowiązkowego Kalendarza Szczepień [68], raport NIK [149], preferencje rodziców dotyczące wyboru szczepionek wysokoskojarzonych (zawierających bezkomórkowy komponent krztuśca) [11] oraz opinię AOTMiT [3] za adekwatny komparator dla wnioskowanej interwencji uznano szczepionki wysokoskojarzone: **5w1 (DTaP-IPV-Hib)** podawane w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B oraz **6w1 (DTaP-IPV-Hib-wzwB)**.

Zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2020 r. w Polsce są dostępne następujące preparaty wysokoskojarzone **5w1: Pentaxim, Infanrix-IPV+Hib** oraz **6w1: Infanrix hexa, Hexacima**. Na rynku polskim dostępna jest również szczepionka wysokoskojarzona 6w1: Vaxelis, jednakże nie ma on przypisanego kodu EAN oraz numeru pozwolenia PL. [REDACTED]

Biorąc pod uwagę PSO 2021, dane sprzedażowe, wytyczne zagraniczne, rzeczywistą praktykę kliniczną oraz opinię AOTMiT za adekwatne komparatory należy uznać szczepienia z wykorzystaniem wariantu szczepionki **5w1: DTaP-IPV-Hib (Infanrix-IPV/Hib oraz Pentaxim) + HBV (mono)** oraz szczepienia z wykorzystaniem wariantu szczepionki 6w1: **DTaP-IPV-Hib-wzwB (Hexacima)**.

Na etapie APD jako technologię alternatywną rozważano także szczepionki 3w1 (DTP), jednak mając na uwadze obowiązującą praktykę kliniczną w zakresie immunizacji czynnej, zagraniczne Kalendarze Szczepień [18, 96, 97, 100, 114, 118], [REDACTED] opinię AOTMiT [3] porównanie ze szczepionkami 3w1 uznano za bezzasadne. Dodatkowo, na wniosek Zleceniodawcy w analizie efektywności klinicznej uwzględniono ocenę wnioskowanej szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką p/pneumokokom, p/meningokokom oraz p/rotawirusom (szczegóły rozdz. 4.1.11). Dla wyżej wskazanych schematów koadministracji, adekwatny komparator stanowić będzie Infanrix hexa +/- placebo.

### Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Bezpośredni efekt szczepień ochronnych jest powszechnie znany. Istotne znaczenie dla zdrowia publicznego w kontekście szczepień ma pośrednia ochrona populacyjna. Większa świadomość na temat znaczenia ochrony populacyjnej uzyskanej dzięki utrzymaniu wysokich wskaźników wyszczepialności, poprawi strategię szczepień dzieci co w przyszłości zapewni ochronę społeczeństwa przed chorobami zakaźnymi [6]. Istnieje opinia, że szczepionki są ofiarą własnego sukcesu. Aktualnie choroby, którym poprzez szczepienia można zapobiegać występują rzadko i zapomniano o ryzyku ich ciężkich powikłań i zgonów. Taka sytuacja częściowo wpływa na zadowolenie społeczeństwa, a jednocześnie obawy przed możliwymi działaniami niepożądanymi szczepionek, czego efektem są niezdecydowane postawy wobec immunoprofilaktyki [6].

W czasie ostatnich 5 lat liczba uchyleń od szczepień obowiązkowych zwiększyła się 3-krotnie, od 16,6 tys. uchyleń w 2015 roku do 48,6 tys. uchyleń w 2019 roku [95].

Na przestrzeni ostatnich lat znacznie wzrosła liczba uchylających się od szczepień. W 2010 roku odnotowano 3437 uchylających, w 2011 roku – 4689 uchylających, w 2012 roku – 5340 uchylających, w 2013 roku – 7248 uchylających, w 2014 roku – 12 681 uchylających, w 2015 roku – 16 689 uchylających, w 2016 roku – 23 147 uchylających, w 2017 roku – 30 090 uchylających, w 2018 roku 40 342 uchylających, a w 2019 roku – 48 609 uchylających [95].

Dla osiągnięcia optymalnych korzyści indywidualnych i społecznych z realizacji szczepień ochronnych konieczne są intensywne działania mające na celu utrzymanie wysokich wskaźników wyszczepialności, obejmujące m.in. zapewnienie dostępu do szczepionek, ciągła edukacja na temat korzyści wynikających ze szczepień, a także usunięcie barier finansowych w realizacji szczepień [6]. W 29 z 31 analizowanych państw europejskich, wysokoskojarzone szczepionki 5w1 i 6w1 są standardem wykorzystywanym w procesie immunizacji czynnej przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW B, polio i Hib [102]. W Polsce wariant szczepienia z wykorzystaniem szczepionek 5w1 został wprowadzony dopiero w 2016 roku. Natomiast wysokoskojarzone szczepionki 6w1 zostały wprowadzone do PSO obowiązującego w 2021 roku [72, 73, 74]. Wykorzystanie szczepionek wysokoskojarzonych wpływa na zmniejszenie liczby wizyt szczepiennych [102].

Według Światowej Organizacji Zdrowia szczepienia ochronne rocznie zapobiegają wystąpieniu 2-3 milionów zgonów na świecie [15]. Niepokojący wzrost liczby dzieci nieszczepionych może w przyszłości skutkować zagrożeniem epidemiologicznym i odrodzeniem chorób, które dzisiaj uważamy za wymarłe. Unikanie szczepień osłabia nie tylko odporność konkretnej osoby, ale również całej populacji [43]. Narastające zjawisko uchylania się od szczepień ochronnych może okazać się tragiczne w skutkach dla całej populacji. W latach, gdy nie obowiązywały szczepienia ochronne, śmiertelność niemowląt i skrócony okres życia był zjawiskiem powszechnym [53]. Społeczne skutki nawrotu epidemii chorób zakaźnych będą stanowiły poważne zagrożenie dla społeczeństwa przekładając się na liczbę zgonów, koszty leczenia chorób i ich powikłań, koszty dla gospodarki z tytułu świadczeń ubezpieczenia społecznego, a także wpływ na zaburzenia funkcjonowania struktur państwa (administracja, bezpieczeństwo, służby komunalne, transport publiczny) [55].

### Punkty końcowe

#### Skuteczność kliniczna:

- Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji);
- Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC).

#### Bezpieczeństwo

- Zgony;
- Utraty z badania;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Niepożądane odczyny poszczepienne (ogólne i miejscowe).

### Typ badania

W głównej części analizy klinicznej (efektywności eksperymentalnej) zgodnie z polskimi Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [2] zostaną uwzględnione badania pierwotne o najwyższej wiarygodności w klasyfikacji doniesień naukowych, tj. randomizowane badania kliniczne<sup>1</sup> przeprowadzone w schemacie grup równoległych, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] dane odnoszące się do efektywności praktycznej powinny pochodzić z wiarygodnych i rzetelnych badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, RWD; *real world evidence*, RWE). Mogą to być badania prospektywne oraz retrospektywne (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów).

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych z zakresu efektywności praktycznej (skuteczności i bezpieczeństwa) uwzględnione będą zatem badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (tj. badania obserwacyjne, postmarketingowe, rejestry) oceniające szczepionkę Infanrix hexa podawaną w schemacie 3+1.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dane z ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLW MiPB i FDA. Ponadto, badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające istotne informacje dla oceny bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa (np. opublikowane badania obserwacyjne/ interwencyjne bez grupy kontrolnej, *case report/case series*).

<sup>1</sup> W przypadku badań, w których oceniana będzie immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji dopuszcza się przedstawienie wyników wyłącznie dla grupy stanowiącej przedmiot oceny tj.: Infanrix hexa + w/w koadministracja.

## 2. CEL I METODYKA

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych tj. wskazanie kierunku i zakresu analizy klinicznej produktu leczniczego Infanrix hexa – wysokoskojarzonej szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu b.

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [2], w schemacie PICOS, tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory) i wyniki zdrowotne/punkty końcowe oraz typy badań, które będą przedmiotem oceny.

Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie uzasadnienia wniosków o refundację [116] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego. W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach analizy problemu decyzyjnego (APD) przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących szczepień, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej oraz interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych w leczeniu analizowanych jednostek chorobowych.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *GSK Services Sp. z o.o.*

### 3. PROBLEM ZDROWOTNY

#### 3.1. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego

Poniżej wskazano jednostki chorobowe, dla których zastosowanie ocenianej interwencji (Infanrix hexa) stanowi immunoprofilaktykę czynną. Wśród chorób znajdują się – błonica, tężec, krztusiec, wirusowe zapalenie wątroby typu B oraz poliomyelitis i zakażenia wywołane *Haemophilus influenzae* typu b.

##### **ICD-10: A36 – Błonica**

Błonica to ostra bakteryjna choroba zakaźna, określana inaczej, jako dyfteryt, krup lub dławiec [14]. Wywołuje ją bakteria – maczugowiec błonicy – *Corynebacterium diphtheriae*. Choroba obejmuje zwykle górne drogi oddechowe lub skórę, czasem powoduje uszkodzenie serca, układu nerwowego lub nerek [13].

##### **ICD-10: A33, A34, A – Tężec noworodków, Tężec położniczy, Inne postaci tężca**

Tężec to ostra choroba zakaźna z grupy toksykoz, spowodowana gram-dodatnią laseczką tężca – *Clostridium tetani*. Patogen *C. tetani* rozpowszechniony jest w przyrodzie – występuje w przewodzie pokarmowym ludzi i zwierząt, glebie, kurzu. Rozwojowi zarodników sprzyjają rany klute i głębokie oraz obecność ciała obcego w ranie. Choroba powoduje napięcie mięśni, napady prężeń tężcowych i pobudzenie układu adrenergicznego [30].

##### **ICD-10: A37 – Krztusiec**

To bakteryjna choroba zakaźna przebiegająca pod postacią zapalenia oskrzeli o przewlekającym charakterze, z ciężkimi napadami kaszlu [143]. Inną nazwą to koklusz. Krztusiec wywołuje tlenowa pałeczka gram-ujemna – *Bordetella pertussis* [139].

##### **ICD-10: B16 – Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B**

Choroba (WZW B) jest wywoływana wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) [148]. WZW B stanowi infekcję wątroby, potencjalnie zagrażającą życiu człowieka. Może powodować przewlekłe choroby wątroby, a także stwarza duże ryzyko śmierci z powodu marskości lub raka wątroby [141].

##### **ICD-10: A80 – Ostre nagminne porażenie dziecięce**

Choroba wywołana wirusem polio, który jest czynnikiem etiologicznym *poliomyelitis*. Synonimami tej choroby, obok polio, są wirusowe zapalenie rogów przednich rdzenia kręgowego, choroba Heinego-Medina. Choroba powoduje selektywną destrukcję neuronów ruchowych, w konsekwencji czego prowadzi do paraliżu. W niektórych przypadkach dochodzi nawet do zatrzymania oddychania i śmierci [80].

##### **ICD-10: A49.2 - Zakażenie wywołane przez pałeczkę *Haemophilus influenzae*, nieokreślone**

*Haemophilus influenzae* to gram-ujemna bakteria, która mnoży się na podłożu wzbogaconym w krew. Nazwa bakterii składa się z dwóch członów, z czego pierwszy oznacza dosłownie „kochający krew”, drugi (*influenzae*) nadano po masowej epidemii grypy, gdy mylnie uznano tą bakterię za wywołującą gripę. W rzeczywistości ten mikroorganizm może powodować śmiertelne powikłania bakteryjne [93]. Jednym z poważniejszych objawów zakażenia wywołanego przez Hib (*Haemophilus influenzae* typu b) jest zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [115].

### 3.2. Etiologia i patogenez

W tabeli została przedstawiona etiologia i patogenez chorób, przeciwko którym wskazane jest zastosowanie profilaktyki z użyciem szczepionki Infanrix hexa.

**Tabela 1. Etiologia i patogenez błonicy, tężca, krztuśca, WZW B, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typu b**

Problem zdrowotny	Czynnik etiologiczny	Droga zakażenia	Okres wylegania
<b>Błonica [12]</b>	Gram-dodatnia bakteria, maczugowiec błonicy – <i>Corynebacterium diphthariae</i> .	Najczęściej drogą kropelkową, rzadziej przez kontakt bezpośredni z wydzieliną dróg oddechowych lub owrzodzeń.	1 - 10 dni; średnio 2-4 dni
<b>Tężec [134]</b>	Gram-dodatnia laseczka <i>Clostridium tetani</i> .	Do zakażenia dochodzi zwykle w wyniku zanieczyszczenia rany ziemią nawożoną odchodami zwierząt domowych lub innym materiałem zawierającym przetrwalniki <i>C. tetani</i> .	2 - 21 dni; około 7 dni (w zależności od rodzaju rany i stopnia zakażenia)
<b>Krztusiec [77]</b>	Gram-ujemna pałeczka tlenowa <i>Bordetella pertussis</i> wytwarzająca toksynę krztuścową.	Źródłem zakażenia jest chory człowiek. Do zakażenia dochodzi drogą kropelkową, przez wdychanie rozpylonej w powietrzu (podczas kaszlu) wydzieliny z dróg oddechowych chorego.	5 - 21 dni; średnio 7 - 14 dni
<b>WZW B [104, 146]</b>	Wirus zapalenia wątroby typu B – HBV.	Trzy możliwe drogi zakażenia – pozajelitowa (głównie przez krew), płciowa oraz okołoporodowa.	od zakażenia do wystąpienia objawów – 3 - 4 miesiące
<b>Poliomyelitis [111]</b>	Trzy typy poliovirusa – 1, 2 oraz 3. Zachorowanie wywołane przez jeden typ, nie chroni przed pozostałymi.	Bezpośredni kontakt z innym chorym. Do zakażenia dochodzi głównie drogą pokarmową – przedmioty i środki spożywcze zakażone wydzielinami z gardła lub kałem, oraz drogą kropelkową.	3 - 35 dni w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 - 6 dni - postać bez porażenia</li> <li>▪ 7 - 21 dni - postać porażenna</li> </ul>
<b>Zakażenia wywołane przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu b [147]</b>	Szczepy <i>Haemophilus influenzae</i> typu b (Hib).	Bezpośredni kontakt z nosicielem lub chorym. Do zachorowania dochodzi, gdy bakterie, które trafią do śluzówki nosa i gardła, przedostaną się do krwi.	2 - 4 dni

### 3.3. Rozpoznanie

#### *Błonica*

Podstawą rozpoznania zajęcia dróg oddechowych (przypadek typowy) jest obraz kliniczny choroby tj. szarobrązowe błony ściśle przylegające do błony śluzowej górnych dróg oddechowych, przy próbach ich usunięcia pojawia się krwawienie. W przypadku błonicy skóry w celu potwierdzenia rozpoznania konieczne jest wykonanie badań mikrobiologicznych. Dodatkowo, w celu potwierdzenia błonicy dróg oddechowych wykonuje się mikrobiologiczne badania pomocnicze (np. pobranie preparatu bezpośrednio z błon rzekomych, posiew, test na

toksynogenność), badania laboratoryjne (analiza płynu mózgowo-rdzeniowego, oznaczenie troponin sercowych) oraz EKG [12].

### **Tężec**

W praktyce do rozpoznania tężca dochodzi na podstawie wywiadu lekarskiego oraz obrazu klinicznego. Badania serologiczne i bakteriologiczne nie są przydatne. W zależności od występujących objawów można rozpoznać 3 stadia choroby: lekki (szczękoscisk, „uśmiech sardoniczny” – grymas twarzy wywołany skurczem mięśni, przypominający uśmiech, niezbyt silne, pojedyncze skurcze mięśni), umiarkowany (szczękoscisk, „uśmiech sardoniczny”, dysfagia, sztywność i okresowe skurcze mięśni) i ciężki (uogólnione skurcze mięśni, niewydolności oddechowa, częstoskurcz, okresowe wahania ciśnienia tętniczego) [134].

### **Krztusiec**

Chorobę podejrzewa się na podstawie obrazu klinicznego, najczęściej kaszlu utrzymującego się powyżej 3. tygodni. Dodatkowo zalecane są badania serologiczne lub mikrobiologiczne (w zależności od grupy wiekowej; u noworodków i niemowląt - wykrycie przeciwciał przeciwko toksynie krztuścowej (PT) i/lub hodowla *b. pertussis* (wymaz z gardła); u dzieci szczepionych przeciwko krztuścowi - hodowla *b. pertussis* oraz wykorzystanie badań molekularnych PCR (łańcuchowa reakcja polimerazy) oraz morfologię krwi (leukocytoza: 20-30 tys./ $\mu$ l) [77].

### **WZW B**

Do rozpoznania dochodzi w oparciu o badania laboratoryjne – poziomy ALT, AST; wykrywanie DNA HBV (wirusowy DNA jest pierwszym wykrywalnym markerem zakażenia HBV); badania serologiczne (antygeny HBV w surowicy – HbsAg oraz swoiste przeciwciała – anty-HBc, anty-HBe, anty-HBs) oraz badania morfologiczne [104].

### **Poliomyelitis**

Rozpoznanie choroby Heinego-Medina może opierać się na badaniu molekularnym PCR oraz izolacji genomu z gardła i jelita [82]. Podstawą rozpoznania polio jest wyizolowanie wirusa polio z wymazu z nosogardła lub kału [79].

Podejrzenie polio można wysunąć na podstawie wywiadu wskazującego na pobyt w strefie endemicznego występowania choroby lub kontakt z chorym przy braku odporności poszczepiennej [79].

### **Zakażenia wywołane przez *Haemophilus influenzae* typu b**

Rozpoznanie zależy od postaci, w jakiej przebiega zakażenie Hib – zapalenie opon mózgowych, zapalenie nędogłówni, sepsa, zapalenie płuc czy szpiku kostnego, stawów [147].

Najbardziej wiarygodną metodą rozpoznania zakażenia Hib jest izolacja w hodowli mikrobiologicznej. Próbkę płynu mózgowo-rdzeniowego pacjenta, u którego podejrzewa się zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych należy poddać barwieniu oraz wykonać posiew mikrobiologiczny. Wykonuje się również badania mające na celu wykrycie antygenów otoczkowych *Haemophilus influenzae*. Są one pomocne wówczas, gdy pacjenci byli wcześniej leczeni antybiotykami i mają ujemne wyniki posiewów mikrobiologicznych [115].

### 3.4. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

#### 3.4.1. Objawy i przebieg choroby

##### *Błonica*

Charakterystycznym objawem są szarobrązowe błony, które ściśle przylegają do błony śluzowej górnych dróg oddechowych. Dodatkowo występują objawy ogólne tj. gorączka, narastające osłabienie, ból mięśni i apatia. Objawy często uzależnione są od obszaru, w jakim wystąpiła błonica – nos, gardło lub krtań i tchawica. Mogą wystąpić zmiany w sercu, układzie nerwowym, nerkach. Opisywano również przypadki błonicy spojówek, ucha, pochwy czy odbytnicy [12].

##### *Tężec*

Pierwsze objawy występują w tzw. okresie zwiastunowym. Do objawów występujących w tym okresie zalicza się niepokój, gorsze samopoczucie, wzmożone napięcie mięśni, nasiloną potliwość, bóle głowy, bóle i parestezje w okolicach rany oraz bezsenność [134]. Następnie istnieje możliwość wyszczególnienia 3. różnych pod względem objawów klinicznych, postaci tężca [134]:

- a) postać uogólniona** – najcięższa; początkowe objawy to dysfagia i trudności w codziennym funkcjonowaniu, następnie szczękocisk i „uśmiech sardoniczny”, zwiększenie napięcia mięśni brzucha, wygięcie tułowia w łuk w stronę grzbietową ze zgięciem kończyn górnych i wyprostowaniem kończyn dolnych, napadowe silne skurcze mięśni tułowia i kończyn wyzwalane przez np. hałas, światło, dotyk, mogą wystąpić skurcze przeponowe powodujące zatrzymanie oddychania lub niedrożność dróg oddechowych. Późniejsze objawy postaci uogólnionej nasilają się w 2. tygodniu choroby i najczęściej stanowią przyczynę zgonu – nadciśnienie tętnicze i częstoskurcz na zmianę z hipotensją i bradykardią, nagle zatrzymanie krążenia, zatrzymanie moczu;
- b) postać miejscowa** – obejmuje sztywność mięśni wokół rany, postać miejscowa może ustąpić samoistnie lub (najczęściej) stanowi okres zwiastunowy dla postaci uogólnionej;
- c) postać noworodkowa** – to ciężka postać uogólniona występująca u noworodków, których matka nie była uodporniona przeciwko tężcowi.

##### *Krztusiec*

Obraz kliniczny krztuśca przypomina zapalenie oskrzeli z napadowym i przewlekłym kaszlem. Typowy przebieg choroby obejmuje 3 okresy: okres nieżytowy (objawy grypopodobne, z możliwością wystąpienia niewielkiej gorączki, następnie pojawia się kaszel), okres napadowego kaszlu (występują napady duszącego kaszlu, który kończy się głośnym świstem krtaniowym, odkrztuszanie gęstej lepkiej wydzieliny – u dzieci połknięcie jej może skutkować wymiotami, napadom kaszlu mogą towarzyszyć obrzęki i sinica twarzy oraz wybroczyny na twarzy i spojówkach, a u noworodków może wystąpić bezdech i uogólnione drgawki) oraz okres zdrowienia (kaszel ustępuje, może pojawić się w przypadku np. zwiększonego wysiłku) [77].

##### *WZW B*

Zakażenie WZW typu B może mieć przebieg ostry lub przewlekły. Obraz kliniczny nie różni się istotnie od WZW typu A. WZW B objawia się najczęściej pod postacią beżółtaczkową, następnie z występowaniem żółtaczki oraz w postaci cholestatycznej. Choroba często przebiega bezobjawowo, a objawy podmiotowe są zmienne. Do najczęściej występujących należą: męczliwość, nudności, wymioty, ból brzucha, mięśni i stawów. W przypadku postaci cholestatycznej może pojawić się świąd skóry. W przypadku postaci z występowaniem żółtaczki,

obserwuje się ściemnienie moczu i rozjaśnienie kału [104]. Niewykryte i nieleczone WZW typu B może prowadzić do marskości wątroby i zmian nowotworowych z niewydolnością narządu.

### **Poliomyelitis**

Objawy często przypominają inne choroby wirusowe tj. niewysoka gorączka, zapalenie gardła, bóle głowy, poczucie ogólnego rozbicia, uczucie sztywności karku i pleców, ale również aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, wystąpienie asymetrycznego niedowładu wiotkiego czy trwałe porażenie, a także zajęcie mięśni czaszkowych i niewydolność mięśni oddechowych. Może dojść do nieodwracalnego zniszczenia zwojów nerwowych odpowiedzialnych za pracę mięśni, a w konsekwencji do trwałego porażenia mięśni [82].

### **Zakażenia wywołane przez *Haemophilus influenzae* typu b**

Objawy zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typu b zależą od postaci choroby pod jaką występują i mogą obejmować:

- Zapalenie opon mózgowych – silny ból głowy, bolesność i sztywność karku, światłowstręt, drgawki, nagłe skurcze mięśni;
- Zapalenie nagłośni – nasilona duszność wdechowa, trudności w połykaniu i ślinotok, wysoka gorączka;
- Sepsa – wysoka gorączka, wysypka krwotoczna, wymioty, ból głowy;
- Zapalenie płuc;
- Zapalenie szpiku kostnego, zapalenie stawów [147].

## **3.4.2. Rokowanie i powikłania**

W tabeli poniżej zamieszczono informacje odnośnie powikłań i rokowania w przypadku zachorowania na błonicę, tężec, krztusiec, WZW typu B, poliomyelitis oraz zakażenia *Haemophilus influenzae* typu b.

**Tabela 2 Powikłania i rokowania błonicy, tężca, krztusca, WZW B, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typu b**

<b>Problem zdrowotny</b>	<b>Powikłania</b>	<b>Rokowania</b>
<b>Błonica [12]</b>	Niedrożność dróg oddechowych, powikłania sercowe (niewydolność serca, nagły zgon w wyniku ciężkich komorowych zaburzeń rytmu, trwałe zaburzenia przewodzenia, uszkodzenie zastawek), bakteryjne zapalenie płuc, choroba posurowicza związana z leczeniem antytoksyną.	W błonicy dróg oddechowych śmiertelność wynosi 5-10%. Wzrasta istotnie u chorych z jawnym zapaleniem mięśnia sercowego, szczególnie niekorzystnie wpływa wystąpienie bloków przewodzenia. Wśród innych czynników ryzyka zgonu wymienia się: rozległe zmiany miejscowe, masywny obrzęk tkanek szyi, porażenie opuszkowe, skrajne grupy wiekowe (<5. r.ż. i >40. r.ż.). W przypadku choroby inwazyjnej, śmiertelność wynosi 30-40%. <b>Przebyte w przeszłości szczepienia minimalizują ryzyko ciężkiego przebiegu choroby i zgonu.</b>
<b>Tężec [134]</b>	Złamania kości, zachyłkowe zapalenie płuc, zatorowość płucna, odwodnienie, niewydolność oddechowa, zatrzymanie krążenia, wtórne zakażenia bakteryjne, ciężkie zaburzenia psychiczne.	W przypadku postaci uogólnionej o ciężkim przebiegu oraz noworodkowej – niekorzystne (złe). Śmiertelność wynosi od ok 6% (lekkie i umiarkowane nasilenie) do 60% w przypadku postaci ciężkiej. Postać noworodkowa cechuje się nawet 90% śmiertelnością.
<b>Krztusiec [77]</b>	Największe ryzyko powikłań występuje u niemowląt, szczególnie poniżej 6. miesiąca życia oraz u pacjentów z chorobami współistniejącymi. Do	Szczególnie u noworodków i niemowląt obserwuje się ciężki przebieg choroby i duże ryzyko powikłań oraz zgonu. U starszych dzieci i dorosłych rokowania są dobre, jednak



Problem zdrowotny	Powikłania	Rokowania
	głównych powikłań należą: zapalenie płuc, niedodma, odma opłucnowa, powikłania neurologiczne: drgawki, obrzęk mózgu, krwawienia oraz przepuklina, nietrzymanie moczu, złamania żeber, wylewy podspojówkowe.	choroba powoduje znaczne pogorszenie stanu ogólnego i jest bardzo męcząca. <b>Szczepienie jest podstawową formą profilaktyki, nie daje jednak trwałej odporności. Ponowne zachorowanie ma z reguły łagodniejszy przebieg.</b>
<b>WZW B [104, 146, 151]</b>	Występują powikłania: 1) wątrobowe – piorunujące zapalenie wątroby; marskość wątroby; rak wątrobowokomórkowy; 2) pozawątrobowe – guzkowe zapalenie tętnic, kłębuszkowe zapalenie nerek i zespół nerczycowy (częściej u dzieci) oraz inne rzadkie powikłania takie jak: polimialgia reumatyczna, krioglobulinemia mieszana, zapalenie mięśnia sercowego.	Zakażenie noworodków i niemowląt w 90% przypadków przechodzi w zakażenie przewlekłe. Ryzyko to zmniejsza się wraz z wiekiem (1-5 lat = ryzyko ~30%, starsze dzieci i dorośli = 2-5%). Śmiertelność szacuje się na <1% [104]. Poważne powikłania (marskość, niewydolność wątroby, rak wątrobowokomórkowy) rozwijają się u 15–40% przewlekłe zakażonych HBV. W ciągu 5 lat umiera 14–20% chorych z wyrównaną marskością, a z niewyrównaną – do >80% [151].
<b>Poliomyelitis [111]</b>	Zakażenia poliovirusami mogą mieć różnorodny przebieg – od bezobjawowego, poprzez zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, a w przypadku ciężkiego przebiegu mogą powodować zachorowania porażenne. Prawdopodobieństwo wystąpienia porażenia zależy od wieku – jest większe u dorosłych niż u dzieci.	Porażenie mięśni oddechowych lub powikłania po takich powikłaniach mogą być przyczyną zgonu. W niektórych przypadkach obserwuje się występowanie tzw. zespołu post-polio, czyli wystąpienia narastających porażań mięśni na długo po zakażeniu wirusem.
<b>Zakażenia wywołane przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu b [147]</b>	Większość zakażeń wywołanych Hib występuje u dzieci poniżej 5 roku życia. U dzieci do 2 r.ż., 20% zachorowań może mieć ciężkie powikłania – uszkodzenie słuchu, upośledzenie rozwoju ruchowego, padaczka, ubytkowe objawy neurologiczne. U dzieci w wieku 3-4 lat dochodzi do zapalenia nagłośni. Po zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych występują powikłania w postaci głuchoty, padaczki, zaburzeń chodu i obniżenia sprawności intelektualnej.	Szacuje się, że 1 na 20 dzieci poniżej 2 r.ż. zakażonych Hib może umrzeć. U dzieci w wieku 3-4 lat ryzyko zgonu zwiększa się w przypadku zapalenia nagłośni – w przypadku nierozpoznania i niewłaściwego leczenia takiego zapalenia dochodzi do obrzęku nagłośni i całkowitego zablokowania dróg oddechowych, w konsekwencji czego dochodzi do śmierci spowodowanej uduszeniem.

### 3.5. Epidemiologia i obciążenie chorobą

W niniejszym rozdziale zamieszczono aktualne dane z zakresu epidemiologii błonicy, tężca, krztuśca, WZW typu B, poliomyelitis oraz zakażeń *Haemophilus influenzae* typu b w Polsce i w krajach Unii Europejskiej.

Na podstawie informacji zamieszczonych na stronie *European Centre for Disease Prevention and Control* zidentyfikowano dane dotyczące częstości zachorowań<sup>2</sup> na w/w jednostki chorobowe w krajach EU/EEA (ang. *European Economic Area* – Europejski Obszar Gospodarczy) [38] Dane epidemiologiczne dla Polski

<sup>2</sup> ECDC gromadzi, analizuje i rozpowszechnia dane z nadzoru epidemiologicznego dotyczące chorób zakaźnych ze wszystkich państw członkowskich EU. ECDC zbiera dane od państw członkowskich za pośrednictwem Europejskiego Systemu Nadzoru – TESSy.

przedstawiono w oparciu o informacje zamieszczone na stronie Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego i Państwowego Zakładu Higieny (NIZP-PZH) [94].

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby zachorowań i zapadalności na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2020 r. oraz w porównywanym okresie w 2019 r. [94]

**Tabela 3 Liczba zachorowań i zapadalność na 100 tys. ludności na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 01.01.2020 do 31.12.2020 oraz w tym samym okresie w 2019 r.**

Lp.	Jednostka chorobowa		01.01.2020 – 31.12.2020		01.01.2019 – 31.12.2019 r.	
			Liczba	Zapadalność	Liczba	Zapadalność
1.	Tężec	ogółem	2	0,01	17	0,04
		noworodków	-	-	-	-
2.	Błonnica		-	-	-	-
3.	Krztuściec		743	1,94	1629	4,24
4.	Poliomyelitis	wywołane dzikim wirusem	-	-	-	-
		wyw. wirusem pochodzenia szczepionkowego	-	-	-	-
5.	Wirusowe zapalenie wątroby typu B	ostre	14	0,04	45	0,12
		przewlekłe i bliżej nieokreślone	976	2,54	2809	7,32
6.	Choroba wywołana przez <i>Haemophilus influenzae</i> , inwazyjna	ogółem	60	0,16	99	0,26
		zapalenie opon mózgowych i/lub mózgu	9	0,02	10	0,03
		posocznica	32	0,08	53	0,14
		inna określona i nie określona	20	0,05	43	0,11

Zgodnie z danymi Zakładu Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP-PZH w 2020 r. (od 1 stycznia do 31 grudnia) w Polsce odnotowano 2 przypadki zakażenia tężcem (zapadalność na 100 tys. wyniosła 0,01) oraz 743 przypadków zakażenia krztuścem (zapadalność na 100 tys. wyniosła 1,94). Na WZW typu B zachorowało łącznie 990 osób, z czego 14 na ostre zapalenie wątroby (zapadalność na 100 tys. wyniosła 0,04), a 976 osób na przewlekłe i bliżej nieokreślone WZW typu B (zapadalność na 100 tys. wyniosła 2,54). Na zakażenie wywołane przez *Haemophilus influenzae* (bez rozróżnienia na typ bakterii) zachorowało ogółem 60 osób (zapadalność na 100 tys. wyniosła 0,16). Nie odnotowano żadnych zachorowań na tężec noworodków, błonicę oraz poliomyelitis.

Tabela 4. Liczba zachorowań na błonicę, tężec, krztusiec, *poliomyelitis*, zakażenia wywołane Hib oraz WZW typu B w krajach EU/EEA [38]

Problem zdrowotny	Liczba zachorowań
<b>Błonica (ang. <i>diphtheria</i>)</b>	Kraje EU/EEA: liczba zachorowań: 18 (w 2017r.), 7 (w 2018 r.)
<b>Tężec (ang. <i>tetanus</i>)</b>	Kraje EU/EEA: liczba zachorowań: 82 (w 2017r.), 92 (w 2018 r.)
<b>Krztusiec (ang. <i>pertussis</i>)</b>	Kraje EU/EEA: liczba zachorowań: 42390 (w 2017r.), 35627 (w 2018 r.)
<b><i>Poliomyelitis</i> (nagminne porażenie dziecięce, choroba Heinego-Medina)</b>	Kraje EU/EEA: liczba zachorowań ogółem: 0 (w 2017 r.), 0 (w 2018 r.)
<b><i>Haemophilus influenzae typ b</i> (Hib, ang. <i>Haemophilus influenzae type b infections</i>)</b>	Kraje EU/EEA: liczba zachorowań: 141 (w 2017 r.), bd (w 2018 r.)
<b>WZW B (HBV, ang. <i>hepatitis B virus</i>)</b>	Kraje EU/EEA: liczba zachorowań: ostre przypadki: 2 486 (w 2017 r.), bd (w 2018 r.); przewlekłe: 15 472 (w 2017 r.); bd (w 2018 r.)

### 3.5.1. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Bezpośredni efekt szczepień ochronnych jest powszechnie znany. Dla zdrowia publicznego istotne znaczenie w kontekście szczepień ma pośrednia ochrona populacyjna. Ochrona populacyjna ma miejsce w sytuacji, gdy osoby zaszczepione blokują łańcuch transmisji drobnoustroju, wtedy osoby niezaszczepione lub zaszczepione niekompletnie są chronione poprzez zapobieganie ekspozycji na zakażenie oraz ograniczenie rozprzestrzeniania się drobnoustrojów w populacji. Wprowadzenie nowych szczepionek do obowiązkowych programów szczepień spowodowało istotne zmniejszenie zapadalności na choroby zakaźne zarówno u dzieci, młodzieży, jak i u osób dorosłych, którzy nie byli tymi szczepieniami objęci. Większa świadomość na temat znaczenia ochrony populacyjnej uzyskanej dzięki utrzymaniu wysokich wskaźników wyszczepialności, poprawi strategię szczepień dzieci, co w przyszłości zapewni ochronę społeczeństwa przed chorobami zakaźnymi [6].

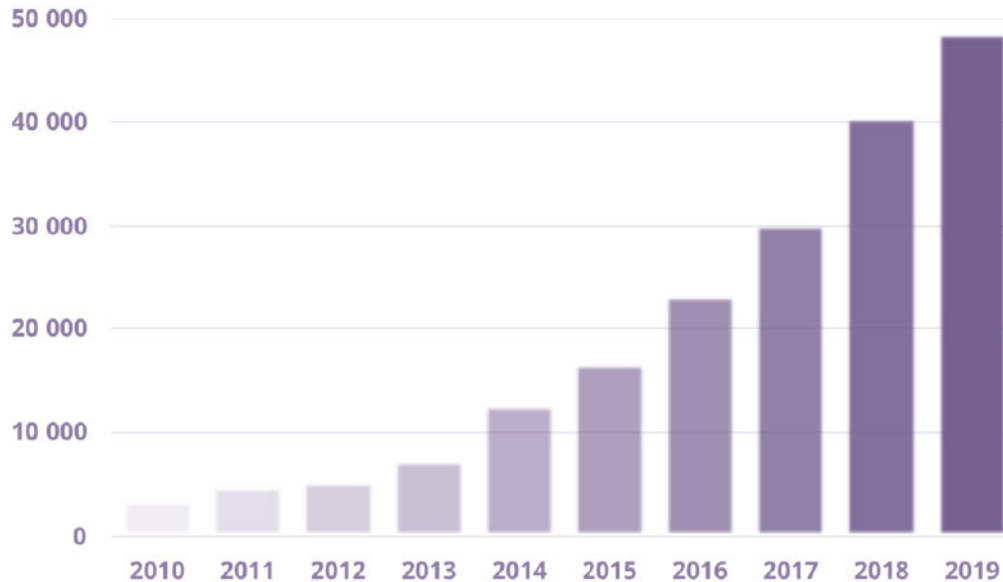
Istnieje opinia, że szczepionki są ofiarą własnego sukcesu. Aktualnie choroby, którym poprzez szczepienia można zapobiegać występują rzadko i zapomniano o ryzyku ich ciężkich powikłań i zgonów. Narastające jednocześnie obawy przed możliwymi niepożądanymi odczynami poszczepiennymi są efektem niezdecydowanych postaw wobec immunoprofilaktyki [6].

W czasie ostatnich 5 lat liczba uchyleń od szczepień obowiązkowych zwiększyła się 3-krotnie, od 16,6 tys. uchyleń w 2015 roku do 48,6 tys. uchyleń w 2019 roku [95].

Na przestrzeni ostatnich lat znacznie wzrosła liczba uchylających się od szczepień. W 2010 roku odnotowano 3437 uchylających, w 2011 roku – 4689 uchylających, w 2012 roku – 5340 uchylających, w 2013 roku – 7248 uchylających, w 2014 roku – 12 681 uchylających, w 2015 roku – 16 689 uchylających, w 2016 roku – 23 147 uchylających, w 2017 roku – 30 090 uchylających, w 2018 roku 40 342 uchylających, a w 2019 roku – 48 609 uchylających [95].

Liczba przypadków uchylania się od obowiązkowych szczepień w przeliczeniu na 1 000 osób w wieku 0-19 lat wynosiła: 0,7 w 2012 roku; 0,97 w 2013 roku; 1,71 w 2014 roku; 2,3 w 2015 roku; 3,2 w 2016 roku; 4,1 w 2017 roku, 5,5 w 2018 roku oraz 6,6 w 2019 roku.

- W okresie 01.01-31.03.2019 r. odnotowano 42 239 uchylających (6,0 na 1 000 osób w wieku 0-19 lat);
- W okresie 01.01-31.06.2019 r. odnotowano 43 163 uchylających (6,0/1000 osób w wieku 0-19 lat);
- W okresie 01.01-31.10.2019 r. odnotowano 44 475 uchylających (6,1/1000 osób w wieku 0-19 lat);
- W okresie 01.01-31.12.2019 r. odnotowano 48 609 uchylających (6,6/1000 osób w wieku 0-19 lat) [95].



**Wykres 1 Liczba osób (w wieku 0-19 r.ż) uchylających się od obowiązkowych szczepień w Polsce [95]**

W opracowaniu *Esposito 2014* [40] wskazuje się, że stosowanie wysokoskojarzonych szczepionek 6w1 może być najlepszym rozwiązaniem dla kalendarzy szczepień, skutkującym realizacją zaleceń dotyczących szczepień dzieci i niemowląt, dodatkowo zapewniając uproszczenie administracji i zmniejszenie kosztów. Wykazano, że szczepionki skojarzone poprawiają wskaźniki wyszczepialności. Mimo, iż wskaźniki wyszczepialności są bardzo ważne, to często maskują one dane dotyczące opóźnień w podaniu szczepionek [76], a te z kolei zwiększają się wraz z liczbą iniekcji oraz z wiekiem. Zgłaszano, że liczba wstrzyknięć, złożoność schematu szczepień oraz ból i dyskomfort związane z wielokrotnymi iniekcjami są głównymi przyczynami odroczenia dawki szczepionki [62].

Dla osiągnięcia optymalnych korzyści indywidualnych i społecznych z realizacji szczepień ochronnych, konieczne są intensywne działania mające na celu utrzymanie wysokich wskaźników wyszczepialności, obejmujące m.in. zapewnienie dostępu do szczepionek, ciągła edukacja na temat korzyści wynikających ze szczepień a także usunięcie barier finansowych w realizacji szczepień [6].

W 29 z 31 analizowanych państw europejskich, wysokoskojarzone szczepionki 5w1 i 6w1 są standardem wykorzystywanym w procesie immunizacji czynnej przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW B, polio i Hib [102]. W Polsce wariant szczepienia z wykorzystaniem szczepionek 5w1 został wprowadzony dopiero w 2016 roku i dotyczył tylko wybranej grupy dzieci – około 10% kohorty [72, 73, 154]. Natomiast możliwość realizowania szczepień obowiązkowych wysokoskojarzonymi szczepionkami 6w1 została uwzględniona w PSO obowiązującym w 2021 roku [74]. Zastosowanie preparatów wysokoskojarzonych pozwala na wprowadzenie do programu szczepień nowych antygenów bez konieczności zwiększania liczby iniekcji. Dodatkowo zastosowanie preparatów wysokoskojarzonych podnosi poziom terminowego zaszczepienia, co pozwala na lepszą i szerszą ochronę populacji oraz zmniejsza koszty zarządzania chorobą w momencie pojawienia się potencjalnej epidemii. Wykorzystanie szczepionek wysokoskojarzonych pozwala na ogólną redukcję kosztów systemu ochrony zdrowia

poprzez zmniejszenie liczby wizyt szczepiennych, zwłaszcza w sytuacji rozdzielania szczerpień, preferowanego przez rodziców z uwagi na dużą liczbę wkluc przy zastosowaniu szczepionek monowalencyjnych [102].

Według Światowej Organizacji Zdrowia szczepienia ochronne rocznie zapobiegają wystąpieniu 2-3 milionów zgonów na świecie [15]. Niepokojący wzrost liczby dzieci nieszczepionych może w przyszłości skutkować zagrożeniem epidemiologicznym i odrodzeniem chorób, które dzisiaj uważamy za wymarłe. Unikanie szczepień osłabia nie tylko odporność konkretnej osoby, ale również całej populacji [43]. Narastające zjawisko uchylania się od szczepień ochronnych może okazać się tragiczne w skutkach dla całej populacji. W latach, gdy nie obowiązywały szczepienia ochronne, śmiertelność niemowląt i skrócony okres życia był zjawiskiem powszechnym [53]. Społeczne skutki nawrotu epidemii chorób zakaźnych będą stanowiły poważne zagrożenie dla społeczeństwa przekładając się na liczbę zgonów, koszty leczenia chorób i ich powikłań, koszty dla gospodarki z tytułu świadczeń ubezpieczenia społecznego, a także wpływ na zaburzenia funkcjonowania struktur państwa (administracja, bezpieczeństwo, służby komunalne, transport publiczny) [55].

### 3.6. Aktualne postępowanie medyczne

Immunoprofilaktyka chorób zakaźnych obejmuje dwa rodzaje postępowania chroniącego przed zakażeniem i zachorowaniem tj.:

- **immunoprofilaktykę czynną**, czyli szczepienia ochronne, polegają na wprowadzeniu do organizmu odpowiedniego antygeny lub antygenów drobnoustroju w celu stymulacji swoistej odpowiedzi immunologicznej (humoralnej i komórkowej). Pełny cykl uodpornienia obejmuje: szczepienie pierwotne – w krótkim czasie podawana jest 1 lub więcej dawek szczepionki, co ma na celu wywołanie swoistej odpowiedzi humoralnej i komórkowej oraz komórek pamięci immunologicznej; oraz szczepienie uzupełniające polegające na podaniu kolejnej dawki szczepionki osobie, która otrzymała szczepienie pierwotne, w celu szybkiej mobilizacji komórek pamięci immunologicznej i zwiększenia poziomu ochrony.
- **immunoprofilaktykę bierną**, czyli podanie immunoglobulin (przeciwciał odpornościowych).
- **Immunoprofilaktykę czynno-bierną** stanowiącą kombinację powyższych metod.

Szczepionki są preparatami biologicznymi wykorzystywanymi w czynnej immunoprofilaktyce zawierające antygeny oraz substancje pomocnicze. Ze względu na rodzaj antygeny, szczepionki dzielimy na

- tzw. żywe – zawierające żywe, atenuowane (czyli osłabione i pozbawione zjadliwości) drobnoustroje;
- tzw. nieżywe – zawierające całe, zabite lub inaktywowane drobnoustroje albo ich oczyszczone fragmenty (wybrane antygeny: białka, wielocukry lub toksoidy) [64].

Tabela 5. Klasyfikacja szczepionek na tzw. żywe i nieżywe [64]

Rodzaj drobnoustroju	Szczepionki żywe	Szczepionki nieżywe
<b>Bakterie</b>	- gruźlica (BCG)	- błonica - tężec - krztusiec - <i>Haemophilus influenzae</i> typu b - pneumokoki - meningokoki
<b>Wirusy</b>	- odra - świnka - różyczka - ospa wietrzna	- grypa (szczepionka inaktywowana) - WZW typu A - <b>WZW typu B</b> - wścieklizna

Rodzaj drobnoustroju	Szczepionki żywe	Szczepionki nieżywe
	<ul style="list-style-type: none"><li>– półpasiec</li><li>– poliomyelitis (doustna; OPV)</li><li>– grypa (szczepionka donosowa)</li><li>– żółta gorączka</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>– poliomyelitis (pozajelitowa; IPV)</li><li>– wirus brodawczaka ludzkiego (HPV)</li><li>– odkleszczowe zapalenie mózgu</li><li>– półpasiec (szczepionka rekombinowana)</li></ul>

Ze względu na liczbę antygenów szczepionki dzielimy na: skojarzone (zawiera antygeny  $\geq 2$  różnych gatunków drobnoustrojów), monowalentne (antygeny tylko jednego typu serologicznego jednego gatunku drobnoustroju, w jednej szczepionce) oraz szczepionki poliwalentne (antygeny więcej niż jednego typu serologicznego tego samego gatunku drobnoustroju) [64].

### 3.6.1. Wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania aktualnie obowiązujących wytycznych klinicznych polskich i zagranicznych odnoszących się do programów immunizacji przeprowadzono wyszukiwanie literatury medycznej. Za aktualne polskie wytyczne należy uznać Program Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2021 [74].

#### 3.6.1.1. Wytyczne polskie

Program Szczepień Ochronnych (PSO) na dany rok publikowany jest w formie załącznika do komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego<sup>3</sup> [74]. Aktualny Program Szczepień Ochronnych został opublikowany 22 grudnia 2020 r. i składa się z czterech części:

#### I. Szczepienia obowiązkowe:

##### A. Szczepienia obowiązkowe dzieci i młodzieży wg wieku - kalendarz szczepień

**A.1.** Wariant szczepień z użyciem szczepionki wysokoskojarzonej DTaP-IPV-Hib albo DTaP-IPV-Hib-wzwb – stosuje się w przypadku dostępności do szczepionek wysokoskojarzonych.

**B.** Szczepienia obowiązkowe osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie w związku z przestankami klinicznymi lub epidemiologicznymi.

**C.** Szczepienia poekspozycyjne.

#### II. Szczepienia zalecane.

#### III. Informacje uzupełniające – zasady szczepień przeciw wybranym chorobom zakaźnym.

#### IV. Ogólne zasady przeprowadzania i organizacji szczepień.

W tabeli zamieszczony został aktualnie obowiązujący schemat immunizacji w Polsce.

<sup>3</sup> Na podstawie art. 17 ust. 11 ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi (Dz.U. z 2020 r. poz. 1845) ogłasza się Program Szczepień Ochronnych na rok 2021.

Tabela 6. Kalendarz szczepień ochronnych na rok 2021, PSO 2021 [74] (źródło: Omówienie Medycyny Praktycznej [152])

szczerpienie przeciwko	wiek	<24. hz.	<72. hz. <sup>a</sup>	2. mż. (7.-8. tż.)	3.-4. mż. <sup>b</sup>	5.-6. mż. <sup>b</sup>	7. mż.	8.-12. mż.	13.-15. mż.	16.-18. mż.	3.-5. rż.	6. rż.	10. rż.	11.-13. rż.	14. rż.	19. rż.	19-26 lat	27-49 lat	50-64 lat	≥65 lat
gruźlica <sup>c</sup>			BCG																	
WZW typu B <sup>d</sup>		WZW B		WZW B			WZW B										WZW B <sup>e</sup>			
błonicy, tężca, krztuścowi <sup>f</sup>				DTP	DTP	DTP				DTP		DTPa			dTpa <sup>h</sup>	Tc <sup>i</sup>		Td lub dTpa <sup>h</sup>		
<i>Haemophilus influenzae</i> typu b <sup>j</sup>				Hib	Hib	Hib				Hib										
poliomyelitis <sup>k</sup>					IPV	IPV						IPV <sup>l</sup>							IPV <sup>m</sup>	
pneumokok <sup>n</sup>				PCV <sup>o</sup>	PCV <sup>o</sup>	(PCV) <sup>o</sup>			PCV <sup>o</sup>											
odry, świnka, różyczka <sup>p</sup>									MMR			MMR <sup>q</sup> lub MMR						MMR <sup>r</sup>		MMR <sup>s</sup>
ospie wietrznej									VZV <sup>t</sup>	VZV <sup>t</sup>										
rotawirusom <sup>u</sup>				RV	RV	(RV)														
grypa <sup>v</sup>																				
meningokok <sup>w</sup>					MCV		MCV		MCV											MCV
ludzkiemu wirusowi brodawczaka <sup>x</sup>					MenB	MenB	MenB		MenB											
WZW typu A <sup>y</sup>											WZW A (2 dawki)									
zapalenie mózgu przenoszonymu przez kleszczy <sup>z</sup>												KZM (3 dawki)								

kolor czerwony czcionki (np. DTP) – szczepienia obowiązkowe (nieodpłatne); kolor niebieski czcionki (np. RV) – szczepienia zalecane, niefinansowane ze środków znajdujących się w budżecie Ministra Zdrowia

– dopuszczalny zakres wieku na realizację szczepień obowiązkowych (skrót symbolizujący szczepionkę w odpowiedniej kolumnie wskazuje optymalny wiek proponowany w programie szczepień na wykonanie tego szczepienia)

– dopuszczalny zakres wieku na realizację szczepień zalecanych (skrót symbolizujący szczepionkę w odpowiedniej kolumnie wskazuje optymalny wiek proponowany na wykonanie tego szczepienia)

<sup>a</sup> przed wypisaniem noworodka z oddziału do domu; <sup>b</sup> 6-8 tygodni od poprzedniego szczepienia; <sup>c</sup> przy piły i komentarze – p. serwis Szczepienia MF: www.mp.pl/szczepienia

<sup>\*</sup> Zgodnie z PSO na 2019 r., od 1 stycznia 2019 r. drugą dawkę MMR należy podać w 6. rż. dzieciom, które: (1) urodziły się w 2014 r. oraz (2) są w 6. rż., ale w dniu kwalifikacji do szczepienia nie ukończyły jeszcze 6. rż. (większość dzieci urodzonych w 2013 r.). Dla dzieci starszych, w 7., 8. i 9. rż., PSO na 2019 r. nie przewiduje szczepień wyrównawczych. Zasady podawania drugiej dawki MMR w 2020 r. określono w Komunikacie Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020. Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, poz. 87.

W aktualnym Kalendarzu Szczepień na 2021 rok wprowadzono obowiązkowe, bezpłatne szczepienia przeciw rotawirusom dla dzieci w pierwszych miesiącach życia oraz dodano wariant szczepień z zastosowaniem szczepionek wysokoskojarzonych DTPa-IPV-Hib-HBV (typu 6 w 1). Wprowadzono również zapis dotyczący czasu szczepienia po przebyciu odry, świnki lub różyczki. Szczepienie można przeprowadzić po ustąpieniu ostrych objawów i poprawie stanu ogólnego pacjenta. W wariantcie z użyciem szczepionek wysokoskojarzonych doprecyzowano ponadto wiek podania trzeciej dawki szczepionki przeciw wzv B oraz błonicy, tężcowi i krztuścowi na 6-7 miesiąc życia.

W 2021 r. w Polsce do **obowiązkowych szczepień** niemowląt i dzieci należą szczepienia przeciwko: gruźlicy, WZW typu B, rotawirusom, błonicy, tężcowi i krztuścowi, inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus influenzae* typu b, ostremu nagminnemu porażeniu dziecięcemu (*poliomyelitis*), ospie, śwince, różyczce oraz inwazyjnym zakażeniom *Streptococcus pneumoniae* (pneumokoki).

W aktualnym Kalendarzu Szczepień na 2021 rok uwzględniony jest schemat szczepień obowiązkowych dzieci przeciw: krztuścowi, błonicy, tężcowi, polio, Hib i WZW B realizowany szczepionkami DTPw i pozostałymi monowalentnymi oraz wariant szczepień z wykorzystaniem szczepionek wysokoskojarzonych (szczepionka **5w1: DTaP-IPV+Hib** albo szczepionka **6w1: DTaP-IPV-Hib-wzwB**).

**Wariant podstawowy** - obejmuje wykorzystanie szczepionki zawierającej pełnokomórkowy komponent krztuśca – DTP, szczepionka z wykorzystaniem bezkomórkowego komponentu krztuśca (DTaP) stosowana jest jedynie u dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepionką pełnokomórkową oraz u dzieci urodzonych przed 37. tygodniem ciąży lub urodzonych z niską masą urodzeniową (<2500 g).

Schemat szczepień powszechnych przeciwko poszczególnym chorobom obejmuje:

- gruźlicę (BCG) - w ciągu 24 godzin po urodzeniu;
- WZW B – w ciągu 24 godzin po urodzeniu; kolejne szczepienia w 2., i 7. msc życia;
- rotawirusy – 3 dawki: w 2., 4. oraz 5.-6. msc życia; lub 2 dawki w 2. i w 4 msc życia w zależności od produktu;
- błonicę, krztusiec i tężec – dawki podstawowe podawane są 4-krotnie – w 2., 4. 5.-6. oraz 16.-18. miesiącu życia; następnie podawane są dawki przypominające – w 6., 14. i 19. roku życia (w 19. roku życia szczepienie przeciw błonicy i tężcowi);
- *poliomyelitis* – 4 dawki (3 podstawowe – podawane w 4., 5.-6., 16.-18. msc życia oraz 1 dawka przypominająca – podawana w 6. roku życia);
- Hib – 4 dawki, podawane w 2., 4., 5.-6., 16.-18. msc życia;
- świnkę, odrę, różyczkę – 2 dawki (1 podstawowa podawana w 13.-15. msc życia oraz 1 przypominająca w 6. lub 10. roku życia);
- pneumokoki (PCV) - 3 dawki; podawane w 2., 4. i 13.-15. msc życia.

**Wariant z użyciem szczepionki wysokoskojarzonej** DTaP-IPV-Hib albo DTaP-IPV-Hib-wzwB<sup>4</sup> uwzględnia:

- gruźlicę (BCG) - w ciągu 24 godzin po urodzeniu;
- WZW B – w ciągu 24 godzin po urodzeniu; kolejne szczepienia w 2. i 6-7. msc życia;
- rotawirusy – w 2., 4. oraz 5. msc życia;

<sup>4</sup>O ile charakterystyka produktu leczniczego nie wskazuje inaczej, szczepienia przewidziane zgodnie z kalendarzem szczepień do realizacji w określonym miesiącu lub roku życia dziecka mogą być wykonywane jednocześnie w trakcie jednej wizyty szczepiennej – szczepionki należy podawać w różne miejsca ciała z użyciem oddzielnych strzykawk i igieł według wskazań producentów szczepionek; decyzję o liczbie i rodzaju szczepień wykonywanych w czasie jednej wizyty szczepiennej podejmuje lekarz.



- błonice, krztusiec, tężec, poliomyelitis, Hib – w 2., 4., 6.-7. oraz 16.-18. msc życia (cztery dawki szczepienia podstawowego przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, Hib i dwie dawki szczepienia podstawowego przeciw WZW B – szczepionką skojarzoną [odpowiednio DTaP-IPV-Hib oraz WZW B albo DTaP-IPV-Hib-WZWB] – według wskazań producenta szczepionki);
- świnkę, odrę, różyczkę – podawane w 13.-15. msc życia;
- pneumokoki (PCV) - 3 dawki; podawane w 2., 4. i 13.-15. msc życia.

Wykorzystanie szczepionki wysokoskojarzonej pozwala na redukcję liczby wkluc.

U dzieci, u których planuje się szczepienie szczepionką wysokoskojarzoną 6 w 1, należy podać 1 dawkę szczepionki przeciw WZW typu B w 1 dobie życia, uwzględniając narażenie na zakażenie HBV [74].

Do grupy **szczepień zalecanych** u niemowląt i dzieci należą m.in:

- szczepienie przeciwko inwazyjnym zakażeniom *Neisseria meningitidis*.

W przypadku dzieci urodzonych przedwcześnie PSO 2021 zaleca ich szczepienie zgodnie z ich wiekiem chronologicznym, tj.: liczonym od momentu narodzin. Zalecane jest podanie pierwszych szczepień (BCG, WZW typu B, DTaP, IPV, Hib, PCV) u dzieci urodzonych poniżej 32 tyg. ciąży w trakcie hospitalizacji, o ile pozwala na to ich stan kliniczny.

Zestawienie zarejestrowanych szczepionek w Polsce we wnioskowanym postępowaniu immunoprofilaktycznym zamieszczono w załączniku (rozdz. 9.1).

### 3.6.1.2. Wytyczne zagraniczne

W wyniku przeszukiwania dostępnych danych literaturowych dotyczących zagranicznych schematów immunizacji zidentyfikowano:

- Schemat rutynowej immunizacji obowiązujący w Wielkiej Brytanii (NHS od czerwca 2020 [97]);
- Kalendarz Szczepień USA – 2020 [114] – rekomendowany przez ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*); zaakceptowany przez CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*), AAP (*American Academy of Pediatrics*), AAFP (*American Academy of Family Physicians*), ACOG (*American College of Obstetricians and Gynecologists*) oraz ACNM (*American College of Nurse-Midwife*);
- Rekomendacje dot. szczepień – WHO – wrzesień 2020 [127];
- Schemat rutynowej immunizacji w Australii – lipiec 2020 [96];
- Schemat rutynowej immunizacji w Kanadzie – styczeń 2020 – *Canadian Immunization Guide* [18];
- Schemat immunizacji w Nowej Zelandii – październik 2020 [118];
- Schemat immunizacji w Niemczech – STIKO 2020/2021 [100].

Podsumowanie zagranicznych wytycznych klinicznych zamieszczono w tabeli.

Tabela 7 Podsumowanie zagranicznych schematów immunizacji uwzględniających uodpornienie dzieci do 2. roku życia przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW B, Hib i polio

Kraj	Schemat immunizacji
<p><b>Wielka Brytania (UK) 2020 [97]</b></p>	<p><b>Dokument przedstawia zalecany rutynowy (obowiązkowy) schemat szczepień w Wielkiej Brytanii.</b></p> <p>Brytyjski Kalendarz Szczepień podobnie jak PSO wskazuje wiek zaszczepienia na dane jednostki chorobowe. Dodatkowo wskazane są nazwy handlowe poszczególnych szczepionek oraz dokładne miejsce podania.</p> <p>Aktualny program szczepień w UK (2020) rekomenduje rozpoczęcie szczepienia w populacji ogólnej w 8. t.ż.</p> <p>Szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, Hib, WZW B (DTaP/IPV/Hib/HepB) – odbywa się z wykorzystaniem szczepionki wysokoskojarzonej - <b>Infanrix hexa</b>. Miejscem podania jest udo. Szczepionka podawana jest 3-krotnie: w 8., 12. i 16. t.ż.</p> <p>Dawki przypominające obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepienie przeciwko Hib+MenC (meningokoki z grupy C) – w 1. roku życia – szczepionka Menitorix (miejsce podania: ramię/udo);</li> <li>• szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi i polio (DTaP/IPV) – w wieku 3. lat i 4. miesięcy – szczepionka Repevax lub Boostrix-IPV (miejsce podania: ramię);</li> <li>• szczepienie przeciwko tężcowi, błonicy i polio (Td/IPV) – w 14. r.ż.– szczepionka Revaxis (miejsce podania: ramię).</li> </ul> <p><b>Szczepienie przeciwko WZW typu B podawane w 1. dobie (a następnie w 4. t.ż. i 12. m.ż.) zalecane jest tylko u dzieci urodzonych przez matki zakażone wirusem zapalenia wątroby typu B – szczepionka Energix B/HBvaxPRO.</b></p>
<p><b>Niemcy 2020/2021 [100]</b></p>	<p><b>Kalendarz szczepień zawiera zalecane szczepienia standardowe (obowiązkowe) dla niemowląt, dzieci, młodzieży i dorosłych.</b> W zakresie wnioskowanego wskazania w Niemczech w kalendarzu immunizacji znajdują się takie szczepienia jak:</p> <p><b>Błonica, tężec, krztusiec:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimalny wiek podania: 2. m.ż.;</li> <li>• Schemat podania: 3. dawki szczepienia podawane w 2., 4. i 11. m.ż.;</li> </ul> <p><b>Hib:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimalny wiek podania: 2. m.ż.;</li> <li>• Schemat podania: 3. dawki szczepienia podawane w 2., 4. i 11. m.ż.;</li> </ul> <p><b>Polio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimalny wiek podania: 2. m.ż.;</li> <li>• Schemat podania: 3. dawki szczepienia podawane w 2., 4. i 11. m.ż.;</li> </ul> <p><b>WZW B:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimalny wiek podania: 2. m.ż.;</li> <li>• Schemat podania: 3. dawki szczepienia podawane w 2., 4. i 11. m.ż.;</li> </ul>

Kraj	Schemat immunizacji
<p>Stany Zjednoczone (USA) 2020 (ACIP, CDC, AAP, AAFP, ACOG, ACNM) [114]</p>	<p>W kalendarzu wskazano również, że szczepionki skojarzone są lepsze od szczepionek monowalentnych, ponieważ mogą zmniejszyć liczbę iniekcji, pomagają wcześniej osiągnąć cel szczepienia i zwiększyć akceptację immunizacji. Wskazuje się również, że w przypadku niektórych chorób (błonica, odra, świnka, różyczka, krztusiec) nie są dostępne w Niemczech żadne szczepionki monowalentne. Wskazuje się na wykorzystanie szczepionek 6w1 (Infanrix hexa, Hexyon, Vaxelis).</p> <p>Zalecane jest przeprowadzenie szczepień przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i <i>haemophilus</i> typ b. Wśród zalecanych szczepionek są szczepionki monowalentne jak i szczepionki skojarzone: czterowalentne i pięciowalentne.</p> <p>Wśród szczepionek skojarzonych do listy <b>rekomendowanych</b> (w zakresie wnioskowanego wskazania) zaliczały się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW B i polio (DTaP-HepB-IPV) – Pediarix;</li> <li>• Szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio i Hib (DTaP-IPV/Hib) – Pentacel;</li> <li>• Szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi i polio (DTaP-IPV) – Kinrix, Quadracel.</li> </ul> <p><b>Błonica-Tężec-Krztusiec – DTaP:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimalny wiek podania – 6. t.ż.;</li> <li>• Seria 5 dawek: 2., 4., 6., 15.-18. m.ż. oraz 4.-6. r.ż.; 4. dawka (15.-18. m.ż.) można podać już w 12. m.ż. pod warunkiem, że minęło minimum 6 msc od podania 3. dawki.</li> </ul> <p><b>Hib:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimalny wiek podania – 6 t.ż.</li> <li>• Schemat podania zależy od wykorzystanej szczepionki:             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ActHIB, Hiberix (szczepionka przeciwko Hib – PRP-T) lub Pentacel (szczepionka skojarzona: DTaP-IPV/Hib): 4 dawki, w 2, 4, 6 i 12-15 m.ż.;</li> <li>○ PedvaxHib (szczepionka przeciwko Hib – PRP-OMP): 3 dawki, w 2., 4. i 12.-15. m.ż.</li> </ul> </li> <li>• <u>Informacje dodatkowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Jeśli 1. dawkę podano w 7-11 m.ż. to 2. dawkę należy podać po co najmniej 4 tyg., a 3. dawkę (ostatnią) w 12.-15. m.ż. lub po upływie 8 tyg. po 2. dawce – w zależności od tego, co nastąpi wcześniej;</li> <li>○ Jeśli 1. dawkę podano w 12-14 m.ż.: należy podać 2. dawkę (końcową) co najmniej 8 tyg. po dawce 1.;</li> <li>○ Jeśli 1. dawkę podano przed 12. m.ż. i 2. dawkę przed 15 m.ż. – 3. dawkę (ostatnią) należy podać po 8 tyg. po dawce 2.;</li> <li>○ Dwie dawki PedvaxHIB podano przed upływem 12. m.ż.: podaj 3. dawkę (końcową) w 12.-59. m.ż. i co najmniej po 8 tyg. od 2. dawki;</li> <li>○ Dzieci niezaszczepione w 15. -59 m.ż. – tylko 1 dawka.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Polio</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimalny wiek podania – 6 t.ż.;</li> <li>• Seria 4 dawek – 2., 4., 6.-18. m.ż. oraz 4.-6. r.ż. Czwarta dawka powinna być podana najwcześniej w dniu 4. urodzin lub później, pod warunkiem, że minęło co najmniej 6 msc od wcześniejszej dawki.</li> </ul> <p><b>WZW B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Minimalny wiek podania – przy urodzeniu – 1. doba życia;</li> <li>• Seria 3 dawek – 1. doba (po urodzeniu); 1.-2. m.ż., 6.-18. m.ż.</li> </ul>

Kraj	Schemat immunizacji
WHO 2020 [127]	<p>W analizowanych wskazaniach WHO rekomenduje (zaleca):</p> <p><b>WZW B:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawka 1. tak szybko jak to możliwe po urodzeniu – 1. doba życia;</li> <li>• Dwa schematy szczepień: 3 lub 4 dawki;</li> <li>• Minimum 4 tyg. przerwy między poszczególnymi dawkami.</li> </ul> <p>Szczepionki przeciwko WZW B dostępne są w postaci preparatów monoskładnikowych – jako szczepionka podawana w 1. dobie życia lub u osób dorosłych z grup ryzyka, lub w postaci szczepionek skojarzonych (ze szczepionką przeciwko błonicy-tężcowi-krztuścowi (DTP), <i>Haemophilus influenzae</i> typu b (Hib) i szczepionką przeciwko polio (IPV)) [59].</p> <p>Schemat szczepień z trzema dawkami: pierwsze podanie szczepionki przeciw WZW B tuż po urodzeniu w postaci monowalentnej, kolejne dawki (druga i trzecia) podane w postaci szczepionek monowalentnych lub szczepionek skojarzonych w tym samym czasie co szczepionka przeciw DTP.</p> <p>Schemat szczepień z czterema dawkami: szczepionka monowalentna podana po urodzeniu, a następnie trzy kolejne dawki (w postaci szczepionki monowalentnej lub skojarzonej) podawane z pozostałymi szczepionkami, dodatkowa dawka nie powoduje żadnych szkód.</p> <p><b>Polio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwsza dawka w 6. (lub w 8.) t.ż.;</li> <li>• Trzy schematy szczepień: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bOPV+IPV: 1. dawka w 6 t.ż., 4 dawki szczepienia podstawowego; 4 tyg. odstępu; dawka IPV może być podana w skojarzeniu z bOPV od 14 t.ż.;</li> <li>• sekwencyjny plan IPV/bOPV; 1. dawka w 8 t.ż. (IPV); 1-2 dawki IPV + 2 dawki bOPV, przerwa pomiędzy dawkami 4-8 tyg.;</li> <li>• IPV: 1. dawka w 8 t.ż.; schemat obejmuje 3 dawki; przerwy powinny wynosić 4-8 tyg.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>DTP (błonica-tężec-krztusiec) – szczepionka skojarzona</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwsza dawka w 6 t.ż.;</li> <li>• Schemat obejmuje 3 dawki szczepienia podstawowego i 3 dawki przypominające: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Szczepienia pierwotne– 3 dawki; 1. dawka (najwcześniej) w 6 t.ż., kolejne dawki co 4-8 tyg.;</li> <li>• Szczepienia uzupełniające: <ul style="list-style-type: none"> <li>• w 12.-23. m.ż. – szczepionka DTP;</li> <li>• w 4.-7. r.ż. – szczepionka Td/DT;</li> <li>• w 9.-15. r.ż. – szczepionka Td.</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul> <p><b>Hib:</b></p> <p>WHO rekomenduje dwa plany szczepień:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pierwsza dawka najwcześniej w 6 t.ż., najpóźniej w 59 m.ż.</li> <li>• Uwzględniający 3 dawki podstawowe, w odstępach co najmniej 4 tyg.;</li> <li>• Uwzględniający 2-3 dawki podstawowe; między 1. a 2. dawką – min. 8 tyg. przerwy (jeśli 2 dawki szczepienia pierwotnego) lub 4 tyg. (jeśli 3 dawki szczepienia pierwotnego), 4 tyg. przerwy między 2.-3. szczepieniem. Dodatkowe szczepienie uzupełniające – minimum 6 msc po ostatniej dawce.</li> </ul>

Kraj	Schemat immunizacji
<p><b>Australia 2020 [96]</b></p>	<p><b>W kalendarzu szczepień na 2020 rok we wnioskowanych wskazaniach uwzględniono następujące szczepienia obowiązkowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>1. doba życia</b> – WZW B – szczepionka: H-B-Vax II Paediatric lub Engerix B – Paediatric;</li> <li>• <b>2. m.ż.</b> - skojarzone szczepienie przeciwko: błonicy-tężcowi-krztuścowi, WZW B, polio, Hib – <b>szczepionka Infanrix hexa</b>;</li> <li>• <b>4. m.ż.</b> - skojarzone szczepienie przeciwko: błonicy-tężcowi-krztuścowi, WZW B, polio, Hib – <b>szczepionka Infanrix hexa</b>;</li> <li>• <b>6. m.ż.</b> - skojarzone szczepienie przeciwko: błonicy-tężcowi-krztuścowi, WZW B, polio, Hib – <b>szczepionka Infanrix hexa</b>;</li> <li>• <b>18. m.ż.</b> – szczepienie przeciwko: Hib – szczepionka monowalentna ActHIB;</li> <li>• <b>18. m.ż.</b> – skojarzone szczepienie przeciwko: błonicy-tężcowi-krztuścowi- szczepionka Infanrix lub Tripacel;</li> <li>• <b>4. r.ż.</b> – skojarzone szczepienie przeciwko: błonicy-tężcowi-krztuścowi i polio - Infanrix IPV lub Quadracel;</li> <li>• <b>12.-13. r.ż.</b> – skojarzone szczepienie przeciwko błonicy-tężcowi-krztuścowi – Boostrix.</li> </ul> <p><b>Podsumowując:</b></p> <p><b>WZW B :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. doba życia (szczepionka monowalentna);</li> <li>• 2., 4., 6. m.ż.– szczepionka skojarzona <b>Infanrix hexa</b>.</li> </ul> <p><b>Błonica-Tężec-Krztusiec (DTP):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2., 4., 6. m.ż. – <b>Infanrix hexa</b> (szczepionka skojarzona z WZW B, Hib, polio);</li> <li>• 18. m.ż. - szczepionka Infanrix lub Tripacel;</li> <li>• 4. r.ż. – Infanrix IPV lub Quadracel (szczepionka skojarzona z IPV);</li> <li>• 10.-15. r.ż. – Boostrix (szczepionka przeciwko DTP).</li> </ul> <p><b>Hib:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2., 4., 6. m.ż. – <b>Infanrix hexa</b> (szczepionka skojarzona z DTP, WZW B, polio);</li> <li>• 18. m.ż. – szczepienie przeciwko Hib – szczepionka ActHIB</li> </ul> <p><b>Polio:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2., 4., 6. m.ż. – <b>Infanrix hexa</b> (szczepionka skojarzona z WZW B, Hib, DTP);</li> <li>• 4. r.ż. – skojarzone szczepienie przeciwko: błonicy-tężcowi-krztuścowi i polio - Infanrix IPV lub Quadracel.</li> </ul>
<p><b>Kanada 2020 [18]</b></p>	<p><b>W kanadyjskim kalendarzu szczepień zalecane jest wykorzystanie szczepionek skojarzonych. Obowiązkowe szczepienia dzieci i niemowląt (od urodzenia do 17 r.ż.) obejmują:</b></p> <p><b>Błonica-tężec-krztusiec:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Szczepienie pierwotne: 2., 4., 6. m.ż. – szczepionki skojarzone: DTaP-IPV-Hib lub <b>DTaP-HB-IPV-Hib</b>;</li> <li>• Szczepienie uzupełniające: DTaP-IPV-Hib między 12-23 m.ż.; DTaP-IPV lub Tdap-IPV w 5 r.ż.</li> </ul> <p><b>Szczepionki dopuszczone do obrotu w Kanadzie:</b> Adacel (Tdap); Adacel-Polio (Tdap-IPV); Boostrix (Tdap), Boostrix Polio (Tdap-IPV), <b>Infanrix hexa (DTaP-HB-IPV-Hib)</b>, Infanrix -IPV (DTaP-IPV), Infanrix IPV/Hib (DTaP-IPV-Hib), Pediacel (DTaP-IPV-Hib), Quadracel (DTaP-IPV), Td adsorbed (Td), Td polio adsorbed (Td-IPV).</p>

Kraj	Schemat immunizacji
	<p><b>WZW B:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 dawki, podawane w 0., 1., 6. m.ż. (pierwsza dawka = miesiąc 0) – min. 4 tyg. przerwy między 1. a 2. dawką, co najmniej 2 msc przerwy między 2. a 3. dawką oraz co najmniej 4 msc przerwy pomiędzy 1. a 3. dawką</li> <li>• Alternatywnie można podawać szczepionkę <b>DTaP-HB-IPV-Hib</b> (1. dawka) w 2 m.ż.</li> </ul> <p><b>Szczepionki dopuszczone do obrotu w Kanadzie:</b> Recombivax HB (HB), Twinrix/Twinrix Junior (HAHB), Engerix-B/Engerix-B Pediatric dose (HB), <b>Infanrix hexa (DTaP-HB-IPV-Hib)</b>.</p> <p><b>Polio</b> (informacje w części błonica-tężec-krztusiec).</p> <p><b>Szczepionki dopuszczone do obrotu w Kanadzie:</b> Adacel Polio (Tdap-IPV), Boostrix Polio (Tdap-IPV), Imovax Polio (IPV), <b>Infanrix hexa (DTaP-HB-IPV-Hib)</b>, Infanrix IPV (DTaP-IPV), Infanrix IPV/Hib (DTap-IPV-Hib), Pediacel (DTap-IPV-Hib), Quadracel (DTap-IPV), Td Polio Adserbed (Td-IPV)</p> <p><b>Hib</b> (informacje w części błonica-tężec-krztusiec).</p> <p><b>Szczepionki dopuszczone do obrotu w Kanadzie:</b> Act-Hib (Hib), Hiberix (Hib), <b>Infanrix hexa (DTaP-HB-IPV-Hib)</b>, Infanrix IPV/Hib (DTap-IPV-Hib), Pediacel (DTap-IPV-Hib).</p>
<p><b>Nowa Zelandia 2020 [118]</b></p>	<p><b>Narodowy Kalendarz Szczepień to szczepionki, które są oferowane bezpłatnie niemowlętom, dzieciom, młodzieży i dorosłym. Poniższy harmonogram obowiązuje od 1 października 2020 r. i zawiera obowiązkowe szczepienia w zakresie:</b></p> <p><b>Błonica / Tężec / Krztusiec:</b> Schemat szczepienia obejmuje 5 szczepień:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 dawki <b>Infanrix hexa</b> – w 6. t.ż. oraz w 3. i 5. m.ż.;</li> <li>• 1 dawka Infanrix-IPV – w 4. r.ż.;</li> <li>• 1 dawka Boostrix – w 11.-12. r.ż.</li> </ul> <p><b>WZW B:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 dawki z <b>Infanrix hexa</b> – w 6. t.ż. oraz w 3. i 5. m.ż.</li> </ul> <p><b>Hib:</b> Schemat szczepienia obejmuje 4 szczepienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 dawki <b>Infanrix hexa</b> – w 6. t.ż. oraz w 3. i 5. m.ż.;</li> <li>• 1 dawka Hiberix – w 15. m.ż.</li> </ul> <p><b>Polio:</b> Schemat szczepienia obejmuje 4 szczepienia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 dawki <b>Infanrix hexa</b> – w 6. t.ż. oraz w 3. i 5. m.ż.;</li> <li>• 1 dawka Infanrix-IPV – w 4. r.ż.</li> </ul>

### 3.6.1.3. Podsumowanie odnalezionych wytycznych

W wyniku przeszukiwania odnaleziono zagraniczne schematy immunizacji obowiązujące w Wielkiej Brytanii [97], Niemczech [100], USA [114], Nowej Zelandii [118], Kanadzie [18] i Australii [96] oraz ogólne zalecenia WHO dotyczące immunoprofilaktyki. W warunkach polskich wytyczne w zakresie immunizacji czynnej stanowi aktualnie obowiązująca wersja PSO (2021).

Zgodnie z zaleceniami zagranicznych wytycznych klinicznych [97, 100, 114, 96, 18, 118] standardem w zakresie immunizacji jest **wykorzystanie szczepionek wysokoskojarzonych** (w tym ocenianej szczepionki *Infanrix hexa*).

W zagranicznych programach immunizacji często wskazywane są nazwy handlowe zalecanych szczepionek [97, 114, 96, 18, 118, 100]. Wyjątkiem są wytyczne WHO, które wskazują wyłącznie na zalecany schemat immunizacji. Jednak w dodatkowych publikacjach do proponowanego kalendarza szczepień można odnaleźć informacje o stosowaniu szczepionek skojarzonych. W przypadku szczepienia przeciwko WZW B wskazuje się na preparaty monowalentne oraz szczepionki wysokoskojarzone (np. szczepionka 6w1 przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW B, Hib, polio) [127, 59].

W analizowanych wskazaniach najczęściej stosowaną szczepionką jest **Infanrix hexa** (dokładne wskazanie nazwy handlowej), rekomendowany przez UK, Australię, Kanadę, Niemcy i Nową Zelandię [97, 96, 18, 100, 118]. Jedynie w USA zalecane jest wykorzystanie szczepionek 4w1 lub 5w1, wśród których znajdują się [114]:

- Szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW B i *polio* (DTaP-HepB-IPV) – *Pediarix* (GSK);
- Szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, *polio* i Hib (DTaP-IPV/Hib) – *Pentacel* (*Sanofi Pasteur*);
- Szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi i *polio* (DTaP-IPV) – *Kinrix* (GSK), *Quadracel* (*Sanofi Pasteur*).

Zidentyfikowane schematy szczepień uwzględniają rozpoczęcie podania szczepionki *Infanrix hexa* (lub w przypadku USA – szczepionki 5w1, a w przypadku zaleceń WHO szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, Hib, WZW B i polio) między 6. a 8. tygodniem życia:

- 6. tydzień życia – USA, WHO, Nowa Zelandia [114, 127, 118];
- 2. miesiąc życia (6-8 tydzień) – Australia, Kanada, Niemcy [96, 18, 100]; 8. tydzień życia – UK [97].

W Polsce Program Szczepień Ochronnych 2021 uwzględnia schemat immunizacji w ramach, którego stosowana jest szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (DTPw/a), monowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko poliomyelitis (IPV), monowalentna szczepionka przeciw inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) oraz oddzielna iniekcja szczepionką przeciw WZW typu B (HBV). W przypadku szczepionki przeciw krztuścowi w ramach PSO 2021 refundowane są szczepionki pełnokomórkowe (Pw), natomiast szczepionka z bezkomórkowym komponentem krztuśca (Pa) finansowana jest w szczególnych grupach tj.: u dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia szczepionką Pw oraz u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2 500 g).

**PSO 2021 uwzględnia także wariant szczepień z użyciem szczepionki wysokoskojarzonej DTaP-IPV-Hib (5w1) albo DTaP-IPV-Hib-wzwB (6w1). Wysokoskojarzone szczepionki 6w1 zostały wprowadzone do PSO obowiązującego w 2021 roku, we wcześniejszych PSO uwzględniony był jedynie wariant z użyciem szczepionki 5w1.**

### 3.7. Wybór populacji docelowej

Zdrowe niemowlęta i dzieci do 2. roku życia, u których, zgodnie z zaleceniami PSO stosuje się immunizację czynną w postaci szczepienia pierwotnego i uzupełniającego przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu b.

Uwzględniony przedział wiekowy wybranej populacji, w którym przewidziane jest podanie wszystkich dawek ocenianej szczepionki Infanrix hexa (tj. trzech dawek pierwotnych i jednej dawki uzupełniającej) jest zgodny z zapisami ujętymi w ChPL [22]. Wybrana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla szczepionki Infanrix hexa [22].

Należy podkreślić, iż szczepionka Infanrix hexa zgodnie z zapisem ChPL ma potwierdzoną skuteczność i bezpieczeństwo u dzieci w wieku do 36 miesięcy. Stwarza to większą szansę na zakończenie podstawowego schematu szczepienia, nawet u dzieci z opóźnieniami w realizacji szczepień, co w aktualnej sytuacji epidemiologicznej (pandemia COVID-19) może występować częściej.

Zgodnie z zapisem w ChPL [22] produktu szczepionka może być stosowana u noworodków urodzonych przedwcześnie, po co najmniej 24. tygodniach ciąży, zatem taka populacja także będzie oceniana w analizie efektywności klinicznej (AKL).

Zgodnie z zapisami PSO 2021 u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g, należy zastosować szczepionkę błoniczo-tężcowo-krztuścową z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP) [74].

Zatem, analizowaną populację będą stanowić także niemowlęta/dzieci z grupy ryzyka tj. urodzone przedwcześnie i/lub z niską masą urodzeniową.

#### 3.7.1. Dane epidemiologiczne

Dane dotyczące liczby zachorowań oraz zapadalności w 2019 i 2020 r. dostępne są w meldunkach NIZP-PZH [94]. Szczegółowe dane dotyczące epidemiologii analizowanych jednostek chorobowych znajdują się w rozdziale 3.5.

#### 3.7.2. Liczebność populacji docelowej

Analizowana szczepionka Infanrix hexa jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu b. Dawka uzupełniająca powinna być podana w odstępie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego, najlepiej przed ukończeniem 18. miesięcy [22].

Populację docelową, w której stosowana będzie oceniana szczepionka stanowią, zatem dzieci w wieku 6-18 miesięcy, ponieważ w tym okresie przewidziane jest podanie wszystkich dawek preparatu Infanrix hexa (trzech dawek pierwotnych i jednej dawki uzupełniającej), zgodnie z kalendarzem szczepień obowiązkowych PSO 2021 [74].

Prognozowaną liczbę urodzeń żywych wyznaczono na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego (dane GUS, Roczniki Demograficzne 2020 [48], Prognozy ludności rezydującej dla Polski na lata 2015 - 2050 [47] – dane najbardziej aktualne).

Dla lat 2020-2023 liczba urodzeń żywych została obliczona, jako liczba urodzeń z roku poprzedniego powiększona o różnicę pomiędzy liczebnościami w kolejnych latach przemnożoną o procentową zmianę z roku 2019



w stosunku do roku poprzedniego na podstawie Prognozy ludności rezydującej dla Polski na lata 2015 – 2050 [47]. Szczegółowe obliczenia przedstawia poniższa tabela.

[Redacted Table]

[Redacted Table]

[Redacted Table]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted section header]

[Redacted text]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

## 4. INTERWENCJA OCENIANA

### 4.1. Opis świadczenia

#### 4.1.1. Wskazania rejestracyjne

Szczepionka Infanrix hexa jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu b [22].

#### 4.1.2. Wskazanie wnioskowane

Wnioskowane wskazanie obejmować będzie populację ogólną (dzieci zdrowe urodzone w terminie) oraz populację z grupy ryzyka – noworodki urodzone przedwcześnie i z niską urodzeniową masą ciała.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Szczegóły dotyczące wnioskowanego wskazania zostały uwzględnione w rozdziale 3.7. dotyczącym wyboru populacji docelowej.

#### 4.1.3. Mechanizm działania

##### *Immunogenność*

Immunogenność szczepionki Infanrix hexa oceniano w badaniach klinicznych u dzieci w wieku od 6 tygodni. Szczepionkę oceniano w 2-dawkowym i 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego, w tym w schemacie EPI (*Expanded Program on Immunisation*) oraz jako dawkę uzupełniającą. Dane uzyskane z tych badań klinicznych przedstawione zostały w tabelach poniżej.

Po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego u co najmniej 95,7% niemowląt stwierdzono ochronne poziomy przeciwciał lub seropozytywność wobec każdego z antygenów szczepionkowych. Po szczepieniu uzupełniającym (po czwartej dawce) u co najmniej 98,4% dzieci uzyskano ochronny poziom przeciwciał lub seropozytywność wobec każdego z antygenów szczepionkowych [22].

**Tabela 14** Odsetek badanych z mianem przeciwciał  $\geq$  poziomowi odcięcia po 1 miesiącu po szczepieniu pierwotnym szczepionką Infanrix hexa w schemacie 3-dawkowym i po szczepieniu uzupełniającym szczepionką Infanrix hexa [22]

Przeciwciała (poziom odcięcia)	Po 3. dawce			Po 4. dawce <sup>^</sup>	
	2-3-4 miesiący N= 196 (2 badania)	2-4-6 miesiący N= 1693 (6 badań)	3-4-5 miesiący N= 1055 (6 badań)	6-10-14 tygodni N= 265 (1 badanie)	N=2009 (12 badań)
	%	%	%	%	%
Przeciw błonicy (0,1 IU/ml) †	100,0	99,8	99,7	99,2	99,9
Przeciw tężcowi (0,1 IU/ml) †	100,0	100,0	100,0	99,6	99,9
Przeciw PT (5 EL,U/ml)	100,0	100,0	99,8	99,6	99,9

Przeciwciała (poziom odcięcia)	Po 3. dawce			Po 4. dawce <sup>^</sup>	
	2-3-4 miesiące N= 196 (2 badania)	2-4-6 miesiące N= 1693 (6 badań)	3-4-5 miesiące N= 1055 (6 badań)	6-10-14 tygodni N= 265 (1 badanie)	N=2009 (12 badań)
	%	%	%	%	%
Przeciw FHA (5 EL,U/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0	99,9
Przeciw PRN (5 EL,U/ml)	100,0	100,0	99,7	98,9	99,5
Przeciw HBs (10 mIU/ml) †	99,5	98,9	98,0	98,5*	98,4
Przeciw wirusowi Polio typu 1 (miano1/8) †	100,0	99,9	99,7	99,6	99,9
Przeciw wirusowi Polio typu 2 (miano1/8) †	97,8	99,3	98,9	95,7	99,9
Przeciw wirusowi Polio typu 3 (miano1/8) †	100,0	99,7	99,7	99,6	99,9
Przeciw-PRP (0,15 µg/ml) †	96,4	96,6	96,8	97,4	99,7**

N – liczba badanych; \*w podgrupach dzieci, które nie otrzymały szczepienia przeciw WZW B zaraz po urodzeniu, u 77,7% badanych poziom przeciwciał anty-HBs wyniósł  $\geq 10$  mIU/ml; \*\*po dawce uzupełniającej u 98,4% badanych poziom przeciwciał przeciw PRP wyniósł  $\geq 1$  µg/ml, co wskazuje na długotrwałą ochronę; † poziom odcięcia – przyjęty poziom ochronny; ^szczepienie uzupełniające w 2. roku życia po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego

Po 2 dawkach szczepienia pierwotnego, u co najmniej 84,3% niemowląt stwierdzono ochronny poziom przeciwciał lub seropozytywność wobec każdego z antygenów szczepionkowych. Po pełnym schemacie 2-dawkowym wraz z dawką uzupełniającą, u co najmniej 97,9% badanych uzyskano ochronny poziom przeciwciał lub seropozytywność wobec każdego z antygenów szczepionkowych [22].

Według innych badań, odpowiedź immunologiczna na zawarty w szczepionce Infanrix hexa antygen PRP, po podaniu dwóch dawek, w wieku dwóch i czterech miesięcy, będzie różna w przypadku równoczesnego podania ze szczepionką zawierającą koniugat toksoidu tężcowego. Szczepionka Infanrix hexa wywołuje odpowiedź immunologiczną na antygen PRP (poziom odcięcia  $\geq 0,15$ µg/ml) u co najmniej 84% niemowląt. Odsetek ten wzrasta do 88% w przypadku równoczesnego podania szczepionki przeciwko pneumokokom, zawierającej toksoid tężcowy jako nośnik i do 98%, jeśli szczepionka Infanrix hexa jest podawana równocześnie ze szczepionką przeciwko meningokokom, zawierającą koniugat TT [22].

**Tabela 15** Odsetek badanych z mianem przeciwciał  $\geq$ poziomu odcięcia po 1 miesiącu po szczepieniu pierwotnym szczepionką Infanrix hexa w schemacie 2-dawkowym i szczepieniu uzupełniającym szczepionką Infanrix hexa [22]

Przeciwciała (poziom odcięcia)	Po 2. dawce		Po 3. dawce	
	2-4-12 miesiący N=223 (1 badanie)	3-5-11 miesiący N=530 (4 badania)	2-4-12 miesiący N=196 (1 badanie)	3-5-11 miesiący N=532 (3 badania)
	%	%	%	%
Przeciw błonicy (0,1 IU/ml) †	99,6	98,0	100,0	100,0
Przeciw tężcowi (0,1 IU/ml) †	100,0	100,0	100,0	100,0
Przeciw PT (5 EL,U/ml)	100,0	99,5	99,5	100,0
Przeciw FHA (5 EL,U/ml)	100,0	99,7	100,0	100,0
Przeciw PRN (5 EL,U/ml)	99,6	99,0	100,0	99,2
Przeciw HBs (10 mIU/ml) †	99,5	96,8	99,8	98,9
Przeciw wirusowi Polio typu 1 (miano 1/8) †	89,6	99,4	98,4	99,8
Przeciw wirusowi Polio typu 2 (miano 1/8) †	85,6	96,3	98,4	99,4
Przeciw wirusowi Polio typu 3 (miano 1/8) †	92,8	98,8	97,9	99,2
Przeciw-PRP (0,15 $\mu$ g/ml) †	84,3	91,7	100,0*	99,6*

N – liczba badanych; † poziom odcięcia – przyjęty poziom ochronny; \*po dawce uzupełniającej, u 94,4% badanych, którzy otrzymali szczepienie w schemacie 2-4-12 miesięcy i u 97,0% badanych, którzy otrzymali szczepienie w schemacie 3-5-11 miesięcy, poziom przeciwciał przeciw PRP wynosił  $\geq$  1  $\mu$ g/ml, co wskazuje na długotrwałą ochronę.

Określono serologiczne wskaźniki ochrony dla błonicy, tężca, polio, WZW typu B i Hib. Dla krztuśca nie ustalono korelacji pomiędzy poziomem przeciwciał a stopniem ochrony. Jednak ze względu na to, że odpowiedź immunologiczna na antygeny krztuśca po szczepieniu szczepionką Infanrix hexa jest równoważna odpowiedzi na szczepienie szczepionką Infanrix (DTPa), można się spodziewać, że skuteczność ochronna obu szczepionek będzie taka sama [22].

#### *Skuteczność ochronna wobec krztuśca*

Skuteczność ochronnego działania składnika krztuścowego szczepionki Infanrix (DTPa), przeciwko typowemu krztuścowi definiowanemu zgodnie z kryteriami WHO ( $\geq$  21 dni napadowego kaszlu) wykazano po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego w badaniach wymienionych w tabeli poniżej [22].

Tabela 16 Badania oceniające skuteczność szczepienia przeciw krztuścowego [22]

Badanie	Państwo	Schemat	Skuteczność szczepionki	Dodatkowe informacje
Prospektywne, zaślepienie, środowiskowe badanie narażenia w kontaktach domowych	Niemcy	3., 4., 5. m.ż.	88,7%	W oparciu o dane dotyczące wtórnych kontaktów domowych z przypadkami typowego krztuśca.
Badanie skuteczności sponsorowane przez NIH ( <i>National Institute of Health</i> – USA)	Włochy	2., 4., 6. m.ż.	84%	W obserwacji tej samej grupy wykazano, że skuteczność utrzymywała się, aż do 60. miesiąca od zakończenia szczepienia pierwotnego bez podania dawki uzupełniającej krztuśca.

#### Długotrwałość odpowiedzi immunologicznej

Długotrwałość odpowiedzi immunologicznej po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego (w wieku 2-3-4, 3-4-5 lub 2-4-6 miesięcy) oraz dawce uzupełniającej (w 2. roku życia) szczepionki Infanrix hexa, oceniano u dzieci w wieku od 4 do 8 lat. Ochronną odpowiedź immunologiczną przeciw trzem typom wirusa polio i PRP zaobserwowano, u co najmniej 91,0% dzieci, a przeciw błonicy i tężcowi, u co najmniej 64,7% dzieci. Co najmniej 25,4% (przeciwciała przeciw PT), 97,5% (przeciwciała przeciw FHA) i 87,0% (przeciwciała przeciw PRN) dzieci było seropozytywnych wobec antygenów krztuśca [22].

Tabela 17 Odsetek badanych z mianami przeciwciał wskazującymi na seroprotekcję/seropozytywność po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym szczepionką Infanrix hexa [22]

Przeciwciała (poziom odcięcia)	Dzieci w wieku 4-5 lat		Dzieci w wieku 7-8 lat	
	N	%	N	%
Przeciw błonicy (0,1 IU/ml) †	198	68,7*	51	66,7
Przeciw tężcowi (0,1 IU/ml) †	198	74,7	51	64,7
Przeciw PT (5 EL,U/ml)	197	25,4	161	32,2
Przeciw FHA (5 EL,U/ml)	197	97,5	161	98,1
Przeciw PRN (5 EL,U/ml)	198	90,9	162	87,0
Przeciw HBs (10 mIU/ml) †	250§	85,3	207§	72,1
	171§	86,4	149§	72,2
Przeciw wirusowi Polio typu 1 (miano 1/8) †	185	95,7	145	91,0
Przeciw wirusowi Polio typu 2 (miano 1/8) †	187	95,7	148	91,2
Przeciw wirusowi Polio typu 3 (miano 1/8) †	174	97,7	144	97,2

Przeciwciała (poziom odcięcia)	Dzieci w wieku 4-5 lat		Dzieci w wieku 7-8 lat	
	N	%	N	%
Przeciw-PRP (0,15 µg/ml) †	198	98,0	193	99,5

N = liczba badanych; \*Próbki, w których uzyskano w teście ELISA stężenie przeciwciał p/błonicych <0,1 IU/ml oceniano ponownie testem neutralizacji na komórkach Vero (poziom odcięcia 0,016 IU/ml): 96,5 % badanych miało ochronne poziomy p/ciał; †Liczba badanych z 2 badań klinicznych.

W odniesieniu do WZW B, stężenie przeciwciał wskazujące na ochronną odpowiedź immunologiczną ( $\geq 10$  mIU/ml) po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego i dawce uzupełniającej, utrzymywała się u  $\geq 85\%$  badanych w wieku 4-5 lat, u  $\geq 72\%$  badanych w wieku 7-8 lat,  $\geq 60\%$  badanych w wieku 12-13 lat oraz u 53,7% badanych w wieku 14-15 lat. Dodatkowo, po 2-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego i dawce uzupełniającej, ochronna odpowiedź immunologiczna utrzymywała się u  $\geq 48\%$  badanych w wieku 11-12 lat [22].

Potwierdzono istnienie pamięci immunologicznej wobec WZW B u dzieci w wieku od 4 do 15 lat. Dzieci te otrzymały szczepionkę Infanrix hexa, jako szczepienie pierwotne i dawkę uzupełniającą w okresie niemowlęcym. Po podaniu dodatkowej dawki monowalentnej szczepionki przeciw WZW typu B, u co najmniej 93% badanych obserwowano ochronną odpowiedź immunologiczną [22].

#### *Immunogenność u niemowląt i dzieci urodzonych przez matki zaszczepione dTpa podczas ciąży*

Immunogenność szczepionki Infanrix hexa u u niemowląt i dzieci urodzonych przez zdrowe matki zaszczepione szczepionką dTpa między 27 a 36 tygodniem ciąży oceniono w dwóch badaniach klinicznych.

Szczepionka Infanrix hexa została podana, równocześnie z 13-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom, niemowlętom w wieku 2, 4 i 6 miesięcy lub w wieku 2, 3 i 4 miesięcy w 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego (n=241), oraz w wieku 3 i 5 miesięcy lub 2 i 4 miesięcy w 2-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego (n=27); podano ją też jako szczepienie uzupełniające tym samym niemowlętom/dzieciom (n=229) pomiędzy ukończeniem 11 a 18 miesięcy.

Dane dotyczące immunogenności z badań po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym nie wykazały klinicznie istotnej interferencji szczepienia dTpa matek i odpowiedzi immunologicznej niemowląt/dzieci na anygeny błonicy, tężca, wirusowego zapalenie wątroby (WZW) typu B, inaktywowanego wirusa polio, *Haemophilus influenzae* typ b lub pneumokokowe.

U niemowląt i dzieci urodzonych przez matki zaszczepione szczepionką dTpa w czasie ciąży obserwowano niższe stężenia przeciwciał przeciwko antygenom krztuśca po szczepieniu pierwotnym (PT, FHA i PRN) i po szczepieniu uzupełniającym (PT, FHA). Wielokrotność wzrostu stężeń przeciwciał przeciw krztuścowi od momentu przed szczepieniem uzupełniającym do 1 miesiąca po podaniu dawki uzupełniającej była w tym samym zakresie, zarówno dla niemowląt i dzieci urodzonych przez matki zaszczepione szczepionką dTpa, jak i tych urodzonych przez matki, które otrzymały placebo, co świadczy o skuteczności szczepienia pierwotnego. Wobec braku korelatów ochrony przed krztuścem, kliniczne znaczenie tych obserwacji pozostaje do dalszej obserwacji. Jednak aktualne dane epidemiologiczne dotyczące krztuśca po wdrożeniu szczepienia matek szczepionką dTpa nie wskazują na kliniczne znaczenie tej interferencji immunologicznej.

#### *Immunogenność u dzieci urodzonych przedwcześnie*

Immunogenność szczepionki Infanrix hexa oceniono w trzech badaniach obejmujących około 300 wcześniaków (urodzonych po 24-36 tygodniach ciąży), po zastosowaniu 3-dawkowego schematu szczepienia pierwotnego w wieku 2., 4. i 6. miesięcy. Immunogenność po podaniu dawki uzupełniającej w wieku od 18 do 24 miesięcy była oceniana u około 200 wcześniaków [22].



Miesiąc po szczepieniu pierwotnym, u co najmniej 98,7% zaszczepionych stwierdzono ochronny poziom przeciwciał przeciw błonicy, tężcowi oraz wirusowi polio typu 1 i 2; co najmniej 90,9% uzyskało ochronny poziom przeciwciał przeciw WZW typu B, PRP oraz wirusowi polio typu 3; wszyscy zaszczepieni byli seropozytywni wobec FHA i PRN, a 94,9% miało przeciwciała anty-PT [22].

Miesiąc po szczepieniu uzupełniającym, co najmniej 98,4% zaszczepionych miało ochronne poziomy przeciwciał lub było seropozytywnych wobec wszystkich antygenów oprócz PT (co najmniej 96,8%) oraz WZW typu B (co najmniej 88,7%). Odpowiedź na dawkę uzupełniającą określoną, jako zwiększenie stężenia przeciwciał (od 15 do 235 razy) wskazuje na odpowiednią odpowiedź immunologiczną po szczepieniu pierwotnym u niemowląt urodzonych przedwcześnie, w stosunku do wszystkich antygenów szczepionki Infanrix hexa [22].

W badaniu typu *follow-up*, przeprowadzonym u 74 dzieci, w okresie około 2,5 do 3 lat po podaniu dawki uzupełniającej 85,3% dzieci nadal wykazywało ochronny poziom przeciwciał przeciw WZW typu B i co najmniej 95,7% miało ochronny poziom przeciwciał przeciw trzem typom poliovirusa oraz PRP [22].

#### *Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu*

Wyniki długoterminowych badań przeprowadzonych w Szwecji wykazały, że acelularne szczepionki przeciw krztuścowi są skuteczne u dzieci po podaniu w 3. i 5. m.ż. z dawką uzupełniającą w wieku ok. 12 miesięcy. Jednakże dane wskazują, że po szczepieniu w schemacie 3-5-12 miesięcy, w wieku 7-8 lat ochrona przeciw krztuścowi może ulegać osłabieniu. Dlatego u dzieci zaszczepionych według tego schematu konieczna jest dawka przypominająca szczepionki przeciw krztuścowi w wieku 5-7 lat [22].

Efektywność składnika Hib szczepionki Infanrix hexa była przedmiotem badań w przeprowadzonym badaniu post-marketingowym w Niemczech. W okresie siedmioletnim efektywność komponenty Hib zawartej w dwóch wysokoskojarzonych szczepionkach 6w1, z których jedną był Infanrix hexa, była na poziomie 89,6% w przypadku pełnego cyklu szczepienia pierwotnego oraz 100% po pełnym cyklu szczepienia pierwotnego oraz dawce uzupełniającej (niezależnie od szczepionki Hib podanej w ramach szczepienia pierwotnego) [22].

Wyniki narodowego nadzoru prowadzonego we Włoszech wykazują, że szczepionka Infanrix hexa, podawana zgodnie ze schematem szczepienia pierwotnego 3. i 5. m.ż., z dawką uzupełniającą podawaną w wieku około 11 miesięcy, jest skuteczna w zapobieganiu chorobie wywołanej przez Hib u niemowląt. W okresie ponad 6-letniej obserwacji (od roku 2006), kiedy szczepionka Infanrix hexa była podstawową szczepionką zawierającą składnik Hib, przy poziomie wyszczepialności >95%, inwazyjna choroba wywołana przez Hib była dobrze kontrolowana. W ramach biernego nadzoru odnotowano cztery potwierdzone przypadki Hib u dzieci w wieku poniżej 5 lat we Włoszech [22].

#### **4.1.4. Dawkowanie i sposób podania**

Schemat szczepienia pierwotnego składa się z dwóch lub trzech dawek (po 0,5 ml), które powinny być podane zgodnie z oficjalnymi zaleceniami (tabela poniżej) [22].

Szczepienie uzupełniające powinno zostać przeprowadzone zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, jednakże, jako minimum, należy podać jedną dawkę skoniugowanej szczepionki Hib. Infanrix hexa może być zastosowany, jako dawka uzupełniająca, jeśli jego skład odpowiada oficjalnym zaleceniom dotyczącym szczepień [22].

Tabela 18 Schemat podawania szczepionki Infanrix hexa

Szczepienie pierwotne	Szczepienie uzupełniające	Ogólne zalecenia
<b>Niemowlęta urodzone o czasie</b>		
3-dawkowe	Dawka uzupełniająca musi być podana.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy przestrzegać, co najmniej jednomiesięcznych odstępów pomiędzy dawkami szczepienia pierwotnego.</li> <li>Dawka uzupełniająca powinna być podana w odstępie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego, najlepiej przed ukończeniem 18 miesięcy.</li> </ul>
2-dawkowe	Dawka uzupełniająca musi być podana.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy przestrzegać, co najmniej dwumiesięcznych odstępów pomiędzy dawkami szczepienia pierwotnego.</li> <li>Dawka uzupełniająca powinna być podana w odstępie, co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego, najlepiej w wieku pomiędzy 11 a 13 miesięcy.</li> </ul>
<b>Noworodki urodzone przedwcześnie, po co najmniej 24 tygodniach ciąży</b>		
3-dawkowe	Dawka uzupełniająca musi być podana.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy przestrzegać, co najmniej jednomiesięcznych odstępów pomiędzy dawkami szczepienia pierwotnego.</li> <li>Dawka uzupełniająca powinna być podana w odstępie, co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego, najlepiej przed ukończeniem 18 miesięcy.</li> </ul>

Jeżeli planuje się podanie szczepionki Infanrix hexa według schematu EPI (*Expanded Program on Immunisation* w 6., 10., 14. t.ż.), należy podać noworodkowi szczepionkę przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B tuż po urodzeniu [22].

Jeśli dziecko otrzymało jedną dawkę szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B tuż po urodzeniu, Infanrix hexa może być podany po ukończeniu sześciu tygodni zamiast kolejnych dawek szczepionki przeciwko WZW typu B. Jeśli podanie drugiej dawki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby (WZW) typu B wymagane jest przed osiągnięciem tego wieku, należy zastosować szczepionkę monowalentną przeciwko WZW typu B [22].

Szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B powinno zostać przeprowadzone zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami [22].

#### Dzieci i młodzież

**Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania szczepionki Infanrix hexa u dzieci w wieku powyżej 36 miesięcy [22].**

#### Sposób podawania

Szczepionka Infanrix hexa powinna być podawana głęboko domięśniowo. Zaleca się, aby każda kolejna dawka była podawana w inne miejsce [22].

### 4.1.5. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub formaldehyd, neomycynę i polimiksynę [22].

Nadwrażliwość po wcześniejszym podaniu szczepionek przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, polio lub Hib [22].

Szczepionka Infanrix hexa jest przeciwwskazana u niemowląt i dzieci ze stwierdzoną encefalopatią o nieznannej etiologii, która wystąpiła w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki zawierającej antygeny krztuśca. U tych dzieci należy przerwać szczepienie przeciwko krztuścowi i kontynuować szczepienie szczepionkami przeciwko błonicy, tężcowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, *poliomyelitis* i Hib [22].

Tak jak w przypadku innych szczepionek, szczepionka Infanrix hexa nie powinna być podawana osobom w okresie ostrych i ciężkich chorób gorączkowych. Łagodna infekcja nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki [22].

#### 4.1.6. Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podobnie jak w przypadku szczepionek DTPa lub zawierających DTPa, zaobserwowano zwiększoną reaktywność miejscową oraz występowanie gorączki po szczepieniu uzupełniającym szczepionką Infanrix hexa w porównaniu ze szczepieniem pierwotnym [22].

##### Tabularyczne zestawienie działań niepożądanych

Kolejność działań niepożądanych w każdej grupie częstości uwzględnia zmniejszający się stopień ciężkości działań niepożądanych. Częstość występowania w odniesieniu do dawek podano jako: bardzo często (>1/10), często ( $\geq 1/100$  do <1/10), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do <1/100), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do < 1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000) [22].

Następujące działania niepożądane powiązane z podaniem szczepionki były zgłaszane w badaniach klinicznych (dane od ponad 16 000 osób) i po wprowadzeniu do obrotu [22].

Tabela 19 Działania niepożądane Infanrix hexa [22]

Klasa układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych <sup>2</sup> , małopłytkowość (trombocytopenia) <sup>2</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne <sup>2</sup> , reakcje anafilaktoidalne (w tym pokrzywka) <sup>2</sup> , reakcje alergiczne (w tym świąd) <sup>2</sup>
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Utrata apetytu
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Nietypowy płacz, drażliwość, niepokój
	Często	Nerwowość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność
	Rzadko	Zapaść lub stan podobny do wstrząsu (epizod hipotoniczno-hiperaktywny) <sup>2</sup>

Klasa układowo-narządowa	Częstość	Działania niepożądane
	Bardzo rzadko	Drgawki (z gorączką lub bez gorączki)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Kaszel
	Rzadko	Zapalenie oskrzeli, bezdech <sup>2</sup>
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka, obrzęk naczyńnioruchowy <sup>2</sup>
	Bardzo rzadko	Zapalenie skóry
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , zlokalizowany obrzęk w miejscu podania ( $\leq 50$ mm), zmęczenie, ból, zaczerwienienie
	Często	Gorączka $>39.5^{\circ}\text{C}$ , reakcje w miejscu podania, w tym stwardnienie, zlokalizowany obrzęk w miejscu podania ( $> 50$ mm) <sup>1</sup>
	Niezbyt często	Rozlany obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, czasem z objęciem sąsiadującego stawu <sup>1</sup> , zmęczenie
	Rzadko	Obrzęk całej kończyny, w którą podano szczepionkę <sup>1,2</sup> , rozległy obrzęk <sup>2</sup> , naciek w miejscu podania <sup>2</sup> , pęcherzyki w miejscu podania <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Wystąpienie obrzęku po dawce uzupełniającej jest bardziej prawdopodobne u dzieci, którym jako szczepienie pierwotne podano szczepionkę z acelularną składową krztuśca, w porównaniu z dziećmi zaszczepionymi szczepionką zawierającą pełnokomórkową składową krztuśca. Odczyny te ustępują średnio po 4 dniach. <sup>2</sup> Działania niepożądane z raportów spontanicznych.

#### Doświadczenia dotyczące jednoczesnego podawania

Analizy zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu wskazują na potencjalne zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek (z gorączką lub bez) i HHE w grupach, w których podawano szczepionkę Infanrix hexa ze szczepionką Prevenar 13 w porównaniu do grup, w których podawano jedynie szczepionkę Infanrix hexa.

W badaniach klinicznych, podczas których część szczepionych dzieci otrzymała Infanrix hexa równocześnie ze szczepionką Prevenar (PCV7), jako dawkę uzupełniającą (czwartą) obu szczepionek, gorączkę  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  odnotowano w przypadku 43,4% niemowląt, które otrzymały Infanrix hexa i Prevenar równocześnie, w porównaniu z 30,5% dzieci, którym podano tylko Infanrix hexa. Gorączkę  $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$  obserwowano w przypadku 2,6% oraz 1,5% dzieci, które otrzymały odpowiednio Infanrix hexa ze szczepionką Prevenar lub bez niej. Częstość występowania i nasilenie gorączki po równoczesnym stosowaniu obu szczepionek podczas szczepienia pierwotnego były mniejsze od obserwowanych w przypadku dawki uzupełniającej.

Dane z badań klinicznych wskazują na podobną częstość występowania gorączki, gdy szczepionka Infanrix hexa podawana jest równocześnie z innymi skoniugowanymi polisacharydowymi szczepionkami przeciw pneumokokom.

W badaniu klinicznym, w którym część zaszczepionych pacjentów otrzymało dawkę uzupełniającą szczepionki Infanrix hexa równocześnie ze szczepionką przeciw odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej, obserwowano gorączkę wyższą lub równą  $38^{\circ}\text{C}$  u 76,6% dzieci, którym podano równocześnie szczepionkę MMRV i Infanrix hexa, w porównaniu do 48% dzieci, które otrzymały tylko szczepionkę Infanrix hexa i 74,7% dzieci, które zaszczepiono

tylko szczepionką MMRV. Gorączkę wyższą niż 39,5°C obserwowano u 18% dzieci, które otrzymały szczepionkę Infanrix hexa równocześnie ze szczepionką MMRV, w porównaniu do 3,3% dzieci, którym podano tylko szczepionkę Infanrix hexa i 19,3% dzieci, które zaszczepiono tylko szczepionką MMRV.

#### Bezpieczeństwo stosowania u niemowląt urodzonych przedwcześnie

Szczepionkę Infanrix hexa podano ponad 1000 niemowlętom urodzonym przedwcześnie (urodzonym po 24 do 36 tygodni ciąży), w ramach szczepienia pierwotnego oraz u ponad 200 wcześniaków, jako szczepienie uzupełniające w drugim roku życia. W porównawczych badaniach klinicznych stwierdzono podobną częstość występowania działań niepożądanych u wcześniaków oraz niemowląt urodzonych o czasie.

#### Bezpieczeństwo stosowania u niemowląt i dzieci urodzonych przez matki zaszczepione szczepionką dTpa podczas ciąży

W dwóch badaniach klinicznych, szczepionkę Infanrix hexa podano ponad 500 dzieciom urodzonym przez matki zaszczepione szczepionką dTpa (n=341) lub placebo (n=346) w trakcie trzeciego trymestru ciąży. Profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa był podobny niezależnie od zaszczepienia/braku zaszczepienia matek szczepionką dTpa podczas ciąży.

#### Dane dotyczące szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B

W niezwykle rzadkich przypadkach odnotowano występowanie takich objawów jak: reakcje alergiczne przypominające chorobę posurowiczą, porażenie, neuropatia, zapalenie nerwów, niedociśnienie, zapalenie naczyń, liszaj płaski, rumień wielopostaciowy, zapalenie stawów, osłabienie mięśni, zespół Guillain-Barré, encefalopatia, zapalenie mózgu i zapalenie opon mózgowych. Nie ustalono związku przyczynowego ze szczepionką.

### 4.1.7. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepienie powinno być poprzedzone przeprowadzeniem dokładnego wywiadu lekarskiego (ze szczególnym uwzględnieniem poprzednich szczepień i działań niepożądanych, które mogły być nimi spowodowane) oraz badaniem lekarskim [22].

Tak jak w przypadku każdej szczepionki, może się zdarzyć, że nie wszyscy zaszczepieni uzyskają ochronną odpowiedź immunologiczną [22].

Szczepionka Infanrix hexa nie chroni przed chorobami wywołanymi przez patogeny inne niż *Corynebacterium diphtheriae*, *Clostridium tetani*, *Bordetella pertussis*, wirus zapalenia wątroby typu B, poliovirus lub *Haemophilus influenzae* typu b. Jednakże można się spodziewać, że szczepienie może chronić przed wirusowym zapaleniem wątroby typu D ze względu na to, że WZW D (wywoływane przez czynnik delta) nie występuje bez współistniejącej infekcji WZW B [22].

Jeśli którykolwiek z niżej wymienionych objawów pojawił się w zależności czasowej ze szczepieniem szczepionką zawierającą komponentę krztuścową, należy dokładnie rozważyć decyzję o podaniu następnej dawki szczepionki, zawierającej składnik krztuścowy [22]:

- Gorączka  $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$  w ciągu 48 godzin po podaniu szczepionki, niewywołana przez jakikolwiek, możliwy do zidentyfikowania czynnik;

- Zapaść lub stan podobny do wstrząsu (epizod hipotoniczno – hiporeaktywny) w ciągu 48 godzin po szczepieniu;
- Przewlekły, nieustanny płacz trwający  $\geq 3$  godzin, pojawiający się w ciągu 48 godzin po szczepieniu;
- Drgawki przebiegające z gorączką lub bez, występujące w ciągu 3 dni po szczepieniu.

W pewnych okolicznościach, takich jak wysokie narażenie na zachorowanie na krztusiec, potencjalne korzyści mogą przeważać ryzyko [22].

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych w iniekcjach, należy zapewnić pacjentom możliwość odpowiedniego, natychmiastowego leczenia i nadzoru w rzadkim przypadku wystąpienia po szczepieniu reakcji anafilaktycznej [22].

Tak jak w przypadku każdego szczepienia, należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko i korzyść z podania szczepionki Infanrix hexa lub odroczenia tego szczepienia u niemowląt i dzieci z obecnie rozpoznany lub postępującym ciężkim zaburzeniem neurologicznym [22].

Szczepionka Infanrix hexa powinna być ostrożnie stosowana u osób z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, ponieważ po podaniu domięśniowym szczepionki może u nich wystąpić krwawienie [22].

Szczepionki nie należy podawać donaczyniowo lub śródskórnio [22].

Podane w wywiadzie drgawki gorączkowe, drgawki zgłaszane w wywiadzie rodzinnym lub zespół nagłej śmierci niemowląt (*Sudden Infant Death Syndrome – SIDS*) nie stanowią przeciwwskazania do zastosowania szczepionki Infanrix hexa. Zaszczepieni, z drgawkami gorączkowymi w wywiadzie, powinni być poddani uważnej obserwacji ze względu na to, że takie działania niepożądane mogą wystąpić w ciągu 2-3 dni po szczepieniu [22].

Lekarz powinien wziąć pod uwagę, że w przypadku równoczesnego podawania szczepionek Infanrix hexa i skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom (PCV7, PCV10, PCV13) lub szczepionki przeciw odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej, występowanie reakcji gorączkowych jest częstsze niż po zastosowaniu tylko samej szczepionki Infanrix hexa. Reakcje te były w większości umiarkowane (temperatura niższa lub równa 39°C) i przemijające [22].

Po równoczesnym podaniu szczepionek Infanrix hexa i Prevenar 13 zgłaszano częstsze występowanie drgawek (z gorączką lub bez) i epizodu hipotoniczno – hiporeaktywnego (HHE) [22].

Profilaktyczne podawanie leków przeciwgorączkowych przed lub bezpośrednio po podaniu szczepionki może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie reakcji gorączkowych po szczepieniu. Dane kliniczne dotyczące stosowania paracetamolu i ibuprofenu sugerują, że profilaktyczne stosowanie paracetamolu może zmniejszyć częstość występowania gorączki, podczas gdy wpływ profilaktycznego podawania ibuprofenu na występowanie gorączki był ograniczony. Profilaktyczne podawanie leków przeciwgorączkowych jest zalecane u dzieci z chorobami przebiegającymi z drgawkami lub z drgawkami gorączkowymi w wywiadzie [22]. Leczenie przeciwgorączkowe powinno być włączone zgodnie z lokalnymi zaleceniami [22].

### *Specjalne grupy pacjentów*

Zakażenie wirusem HIV nie stanowi przeciwwskazania. Jednakże u pacjentów z zaburzeniami odporności może nie pojawić się prawidłowa odpowiedź immunologiczna. Dane kliniczne wskazują, że Infanrix hexa może być podany niemowlętom urodzonym przedwcześnie, jednakże w tej populacji, jak można się spodziewać, obserwowano słabszą odpowiedź immunologiczną na niektóre antygeny. Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo wczesnie urodzonym wcześniakom (urodzonym  $\leq 28$ . tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to niemowląt, u których występowały objawy niedojrzałości układu

oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tych niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać [22].

#### *Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych*

Ze względu na to, że polisacharydowy antygen otoczkowy Hib jest wydalany z moczem, w ciągu 1-2 tygodni po szczepieniu może wystąpić pozytywny wynik badania moczu. W celu potwierdzenia zakażenia Hib w tym okresie należy zastosować inne metody diagnostyczne [22].

### **4.1.8. Okres ważności (*shelf-life*) i przechowywanie**

Okres ważności wynosi 3 lata [22].

Preparat zaleca się użyć natychmiast po rekonstytucji. Jakkolwiek po rekonstytucji szczepionka zachowuje trwałość do 8 godzin w temperaturze 21°C [22].

Preparat należy przechowywać w lodówce (2°C – 8°C), nie zamrażać [22].

Preparat należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Dane dotyczące stabilności wskazują, że składniki szczepionki są stabilne w temperaturze do 25°C przez 72 godziny. Z końcem tego okresu szczepionka *Infanrix hexa* powinna być użyta lub zniszczona [22].

Dane te mają ułatwić postępowanie pracownikom ochrony zdrowia jedynie w przypadku czasowych wahań temperatury [22].

### **4.1.9. Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

W trakcie przechowywania w ampułkostrzykawce zawierającej zawiesinę DTPa-HBV-IPV można zaobserwować pojawienie się przezroczystego płynu i białego osadu. Jest to prawidłowe zjawisko.

Ampułkostrzykawką należy wstrząsnąć w celu uzyskania jednorodnej mętnej, białej zawiesiny.

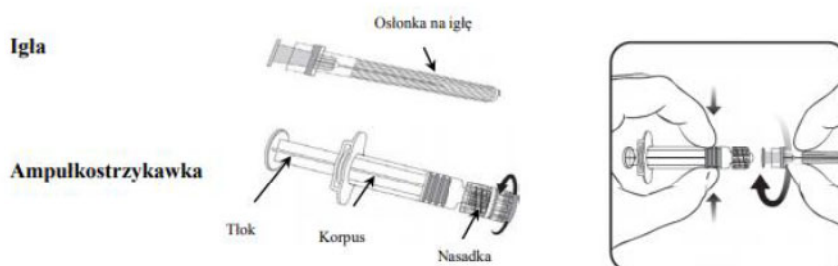
Szczepionkę należy przygotować poprzez dodanie całej zawartości ampułkostrzykawki do fiołki zawierającej proszek. Przed podaniem szczepionki, mieszaninę należy wstrząsać aż do całkowitego rozpuszczenia proszku.

Rozpuszczona szczepionka może być nieznacznie bardziej mętna niż zawiesina składników DTPa-HBV-IPV. Jest to prawidłowe zjawisko.

Zawiesina powinna zostać oceniona wzrokowo przed i po rekonstytucji w celu wykrycia obcych cząstek i/lub zmian wyglądu szczepionki. W przypadku zaobserwowania powyższych nieprawidłowości, nie należy podawać szczepionki.

Ampułkostrzykawką może być dostępna z końcówką luer pokrytą powłoką ceramiczną (ang. *ceramic coated treatment*, CCT) lub z adapterem PRTC (ang. *plastic rigid tip cap*, PRTC) [22].

### Instrukcja użycia dla ampułkostrzykawki z adapterem PRTC luer lock



Rysunek 1 Instrukcja obsługi ampułkostrzykawki [22]

1. Trzymając korpus ampułkostrzykawki w jednej ręce (należy unikać trzymania tłoka), należy odkręcić nasadkę kręcąc w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara.
2. Aby dołączyć igłę do ampułkostrzykawki, należy kręcić igłą w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu, kiedy zostanie zamocowana (patrz rysunek).
3. Następnie należy usunąć osłonkę igły, która może czasem stawiać opór.
4. Przygotować szczepionkę zgodnie z opisem powyżej.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

#### 4.1.10. Informacje dotyczące rejestracji Infanrix hexa [22]

Tabela 20 Oceniana interwencja Infanrix hexa [22]

Informacje	Dane na temat produktu Infanrix hexa
Nazwa handlowa; dawka	Infanrix hexa, 1 dawka (0,5 ml)
Substancja czynna	Po rekonstytucji, 1 dawka (0,5 ml) zawiera: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toksoid błonicy* (nie mniej niż 30 jednostek międzynarodowych (j.m.))</li> <li>○ Toksoid tężcowy* (nie mniej niż 40 jednostek międzynarodowych (j.m.))</li> <li>○ Antygeny <i>Bordetella pertussis</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toksoid krztuścowy (PT)* (25 µg)</li> <li>○ Hemaglutynina włóknienkowa (FHA)* (25 µg)</li> <li>○ Pertaktyna (PRN)* (8 µg)</li> </ul> </li> <li>○ Antygen powierzchniowy Hepatitis B (HBs)<sup>^</sup># (10 µg)</li> <li>○ Poliowirus (inaktywowany) (IPV): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ typ 1 (szczep Mahoney)<sup>§</sup> 40 jednostek antygeny D</li> <li>○ typ 2 (szczep MEF-1)<sup>§</sup> 8 jednostek antygeny D</li> <li>○ typ 3 (szczep Saukett)<sup>§</sup> 32 jednostki antygeny D</li> </ul> </li> <li>○ Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu, PRP)<sup>#</sup> 10 µg</li> <li>○ związany z toksoidem tężcowym, jako nośnikiem białkowym około 25 µg</li> </ul>
Postać farmaceutyczna	Proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Komponenta (DTPa-HBV-IPV) zawierająca toksoid błonicy, toksoid tężcowy, antygeny krztuścowe, antygen wirusa zapalenia wątroby typu B i inaktywowany wirus poliomyelitis jest białą mętną zawiesiną. Liofilizowana komponenta <i>Haemophilus influenzae</i> typu b (Hib) ma postać białego proszku.
Droga podania	Szczepionka Infanrix hexa powinna być podawana głęboko domięśniowo. Zaleca się, aby każda kolejna dawka była podawana w inne miejsce.



Informacje	Dane na temat produktu Infanrix hexa
Zawartość opakowania (wnioskowana)	Wielkości opakowań po 1 i 10 z igłami lub bez igieł i opakowanie zbiorcze zawierające 5 opakowań, każde po 10 fiolek i 10 ampułkostrzykawkę, bez igieł.
Numer dopuszczenia do obrotu	Fiolka i ampułkostrzykawka: EU/1/00/152/001; EU/1/00/152/002; EU/1/00/152/005; EU/1/00/152/006; EU/1/00/152/021
Grupa farmakoterapeutyczna	Skojarzona szczepionka bakteryjno-wirusowa
Kod ATC	ATC J07CA09
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 23 października 2000. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 sierpnia 2010.
Dawkowanie i czas trwania leczenia	Schemat szczepienia pierwotnego składa się z dwóch lub trzech dawek (po 0,5 ml), które powinny być podane zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.
Wskazanie rejestracyjne	Szczepionka Infanrix hexa jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu b.
Lek sierocy	Nie
Sposób finansowania	Brak
Podmiot odpowiedzialny za dopuszczenie do obrotu	GlaxoSmithKline Biologicals s.a.; Rue de l'Institut 89; B-1330 Rixensart, Belgia
Wnioskowane warunki objęcia refundacją	Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń.

\* Adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym  $Al(OH)_3$  0,5 miligrama  $Al^{3+}$ ;

^ uzyskiwany z hodowli komórek drożdży (*Saccharomyces cerevisiae*) z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA;

† adsorbowany na fosforanie glinu ( $AlPO_4$ ) 0,32 miligrama  $Al^{3+}$ ;

‡ namnażany w hodowli komórek Vero

#### 4.1.11. Infanrix hexa w koadministracji z innymi szczepionkami

Infanrix hexa może być podawany równocześnie ze skoniungowanymi szczepionkami przeciw pneumokokom (PCV7, PCV10, PCV13), skoniungowaną szczepionką przeciw meningokokom typu C (koniungaty CRM197 i TT), skoniungowaną szczepionką przeciw meningokokom typu A, C, W-135 i Y (koniungat TT), szczepionką przeciw meningokokom grupy B (MenB), doustną szczepionką przeciw rotawirusom i szczepionką przeciw odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej [22]. Natomiast szczepionka Infanrix hexa nie może być podawana ze skoniungowaną szczepionką przeciw meningokokom typu A, C, W-135 i Y (koniungat CRM) – Menveo [153].

Na wniosek Zleceniodawcy analiza efektywności klinicznej zostanie rozszerzona o analizę wpływu szczepionek przeciwko pneumokokom, meningokokom oraz rotawirusom na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Infanrix hexa. W analizie uwzględniono schemat podawania szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionkami dopuszczonymi do obrotu na terytorium Polski i aktualnie stosowanymi.

Zgodnie z aktualnym PSO 2021, szczepienie przeciwko **pneumokokom** w populacji ogólnej jest **obowiązkowe** dla dzieci urodzonych po 31 grudnia 2016 roku. Szczepienie to obejmuje podanie 2 dawek szczepienia pierwotnego (podawanych w odstępach 8 tygodniowych) w 1. roku życia oraz 3. dawki (uzupełniającej) w 2. roku życia (co najmniej po upływie 6. msc od 2. dawki szczepienia pierwotnego) [74]. U dzieci z określonych grup ryzyka, o których mowa w części I. B PSO „Szczepienia obowiązkowe osób narażonych w sposób szczególny na zakażenie w związku z przesłankami klinicznymi lub epidemiologicznymi”, w tym u dzieci urodzonych przed ukończeniem

37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g pełen schemat szczepienia powinien składać się z trzech dawek szczepienia podstawowego oraz czwartej dawki szczepienia podstawowego (uzupełniającej), o ile producent szczepionki nie wskazuje innego schematu uodpornienia w danej grupie ryzyka i dla wieku dziecka [74].

Zgodnie z aktualnym PSO 2021 również szczepienie przeciwko **rotawirusom** w populacji ogólnej jest **obowiązkowe** dla dzieci urodzonych po dniu 31 grudnia 2020 r<sup>5</sup>. Szczepienie przeciw zakażeniom wywołanym przez rotawirusy przeprowadza się w schemacie dwu lub trzydawkowym, w zależności od rodzaju dostępnej szczepionki. W przypadku realizowania szczepienia w schemacie dwudawkowym zaleca się zakończenie pełnego schematu przed ukończeniem 16 tygodnia życia. W razie konieczności drugą dawkę szczepionki można podać zgodnie ze wskazaniami podanymi w ChPL szczepionki. W przypadku realizowania szczepienia w schemacie trzydawkowym zaleca się zakończenie pełnego schematu przed ukończeniem 22 tygodnia życia. W razie konieczności trzecią dawkę szczepionki można podać zgodnie ze wskazaniami podanymi w ChPL szczepionki. **Zgodnie z informacjami zawartymi w PSO szczepionkę przeciw rotawirusom można stosować jednocześnie z innymi szczepionkami [74].**

Szczepienie przeciwko inwazyjnym zakażeniom *Neisseria Meningitidis* (**meningokokom**) zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień należy do szczepień **zalecanych**. Zaleca się zaszczepienie [74]:

- Niemowląt po ukończeniu 2. miesiąca życia;
- Dzieci i dorosłych narażonych na ryzyko inwazyjnej choroby meningokokowej (bliski kontakt z chorym lub materiałem zakaźnym, przebywający w zbiorowiskach, osoby z zachowaniem sprzyjającym zakażeniu, osoby podróżujące);
- Dzieci i dorosłych z wrodzonymi niedoborami odporności: z anatomiczną lub czynnościową asplenią, zakażonych wirusem HIV itp.;
- Dzieci w wieku od ukończenia 2. miesiąca życia z grupy ryzyka zaburzeń odporności wymienionych w części I. A. PSO oraz szczególnie narażonym na zachorowanie nastolatkom i osobom dorosłym, w szczególności powyżej 65. roku życia.

**Zgodnie z obowiązującym Programem Szczepień Ochronnych, w kontekście koadministracji z wnioskowaną szczepionką Infanrix hexa należy rozważyć szczepienia obowiązkowe (p/pneumokokom oraz p/rotawirusom) oraz szczepienia zalecane (p/meningokokom), które mogą być administrowane w tym samym czasie co Infanrix hexa [74].**

Również eksperci medyczni (dr hab. n. med. H. Czajka) podkreślają, że badania kliniczne potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność równoczesnego stosowania szczepionek typu 6w1 ze szczepionkami przeciwko rotawirusom, meningokokom i pneumokokom, czyli ze szczepionkami obowiązkowymi i zalecanymi podawanymi w okresie niemowlęcym [28].

W tabeli poniżej przedstawiono dostępne w Polsce szczepionki przeciwko pneumokokom, meningokokom oraz rotawirusom, które mogą być stosowane u dzieci poniżej 2 roku życia i podawane w koadministracji ze szczepionką Infanrix hexa.

<sup>5</sup>U dzieci urodzonych przed dniem 1 stycznia 2021 r. zaleca się szczepienie przeciw zakażeniom wywołanym przez rotawirusy. Liczba dawek i schemat szczepienia – według wskazań producenta szczepionki

**Tabela 21 Dostępne szczepionki p/pneumokokom, p/meningokokom i p/rotawirusom dostępne na rynku polskim, aktualnie stosowane, które mogą być zastosowane u dzieci poniżej 2 roku życia [124]**

Szczepienia przeciw	Nazwa handlowa szczepionki
Meningokokom*	NeisVac-C
	Nimenrix
	Bexsero
Pneumokokom	Synflorix
	Prevenar 13
Rotawirusom	Rotarix
	RotaTeq

\*Należy podkreślić, iż na stronie internetowej MZ i NFZ (<https://pacjent.gov.pl/szczepienie-ratuje-zycie/szczepionki-dostepne-w-polsce>) wśród dostępnych w Polsce szczepionek przeciw meningokokom zidentyfikowano produkt: Meningitec

ChPL produktu Infanrix hexa uwzględnia koadministrację ze szczepionką przeciwko meningokokom z grupy B, jednak w ChPL produktu Bexsero znajduje się informacja wskazująca, że ze względu na częstsze występowanie gorączki, drażliwości i tkliwości w miejscu podania oraz utratę apetytu związaną z koadministracją z innymi szczepionkami. Tam gdzie to możliwe, należy rozważyć oddzielne podawanie szczepionek [22, 21]. **W związku z powyższym, w analizie efektywności klinicznej nie brano pod uwagę koadministracji ze szczepionką Bexsero.**




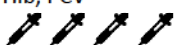
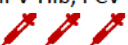









## 4.2. Wartość dodana szczepionki wysokoskojarzonej Infanrix hexa










W niniejszym rozdziale przedstawiono dodatkowe korzyści płynące z wykorzystania szczepionek wysokoskojarzonych, ze szczególnym uwzględnieniem wnioskowanej interwencji - Infanrix hexa.

### Liczba wkluc

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie wersji podstawowej PSO 2021 z wersją z wykorzystaniem szczepionki 5w1 oraz z wersją z wykorzystaniem szczepionki 6w1.

**Tabela 22 Porównanie aktualnego PSO z możliwością wykorzystania szczepionek wysokoskojarzonych [74, 22]\*\***

Wiek	PSO 2021	PSO 2021 szczepionka 5w1	PSO 2021 Szczepionka 6w1*
1. doba życia	2 wklucia – BCG, WZW B 	2 wklucia – BCG, WZW B 	2 wklucia – BCG, WZW B 
1. wizyta szczepienna (2 msc życia)	4 wklucia - WZW B, DTPw, Hib, PCV 	3 wklucia - WZW B, DTaP-IPV-Hib, PCV 	2 wklucia - Infanrix hexa, PCV 
2. wizyta szczepienna (4 msc życia)	4 wklucia - DTPw, Hib, polio, PCV 	2 wklucia - DTaP-IPV-Hib, PCV 	2 wklucia - Infanrix hexa, PCV 
3. wizyta szczepienna (5-6 msc życia)	3 wklucia - DTPw, Hib, IPV 	1 wklucie - DTaP-IPV-Hib 	1 wklucie - Infanrix hexa 
4. wizyta (7 msc życia)	1 wklucie - WZW B 	1 wklucie - WZW B <sup>^</sup> 	-

Wiek	PSO 2021	PSO 2021 szczepionka 5w1	PSO 2021 Szczepionka 6w1*
5. wizyta (13-15 msc życia)	2 wktucia - MMR, PCV 	2 wktucia - MMR, PCV 	2 wktucia - MMR, PCV 
6. wizyta (16-18 msc życia)	3 wktucia - DTPw, IPV, Hib 	1 wktucie - DTaP-IPV-Hib 	1 wktucie - Infanrix hexa 
Suma wktuć	19 wktuć 	12 wktuć 	10 wktuć 
Liczba wizyt szczeplennych	6 wizyt szczeplennych	6 wizyt szczeplennych	5 wizyt szczeplennych

\*Na przykładzie ocenianej Infanrix hexa; ^6-7 miesiąc życia; \*\*Ze względu, iż szczepionka przeciwko rotawirusom jest dostępna w postaci doustnej, nie została ujęta w niniejszym zestawieniu dotyczącym liczby wktuć

Wybór szczepionki 6w1 pozwala na redukcję 2 do 9 wktuć w ciągu wizyt szczeplennych w pierwszych dwóch latach życia dziecka. Dziewięciu wktuć unikamy względem realizacji standardowego PSO, natomiast dwóch względem schematu z użyciem szczepionki wysokoskojarzonej DTaP-IPV-Hib (szczepionka 5w1) [22].

**Zastosowanie szczepionki Infanrix hexa pozwala na redukcję liczby wktuć u dzieci do zakończenia 2. roku życia (9 lub 2 wktucia mniej – w zależności od zastosowanego schematu).**

### Liczba wizyt

Wykorzystanie szczepionki 6w1 pozwala na rezygnację z jednej wizyty szczeplennej – zarówno w odniesieniu do podstawowego kalendarza szczepień PSO, jak i schematu szczepień z wykorzystaniem szczepionki wysokoskojarzonej DTaP-IPV-Hib (wizyta szczeplenna w 7. miesiącu życia – podanie szczepionki monowalentnej przeciw WZW B).

**Zastosowanie szczepionki Infanrix hexa pozwala na rezygnację z jednej wizyty szczeplennej, co jest szczególnie istotne w aktualnej sytuacji epidemiologicznej.**

### Zmniejszenie liczby NOP, bólu i stresu

Autorzy polskich zaleceń dotyczących wykorzystania szczepionek skojarzonych wskazują, że zastosowanie szczepionek wysokoskojarzonych w PSO zwiększy akceptację rodziców/opiekunów (zredukowanie liczby wktuć i wizyt u lekarza) [132, 68].

Wykorzystanie preparatów wysokoskojarzonych pozwala na minimalizację stresu i bólu odczuwanego przez dziecko – co wynika z ograniczenia liczby wktuć i wizyt szczeplennych. Mniejsza liczba wktuć podczas jednorazowej wizyty (np. 1-2 wktucia mniej podczas wizyty) przekłada się na zmniejszenie ogólnej liczby wktuć [132, 68].

Konsultant krajowy w dziedzinie pediatrii wskazuje na znaczące różnice w występowaniu NOP w zależności od zastosowanej szczepionki (DTPw vs DTPa) [68]. Dane zostały zamieszczone w tabeli.

Tabela 23 Częstość występowania NOP w zależności od podanej szczepionki [68]

NOP	DTPw	DTPa
Drgawki gorączkowe	6-9 przypadków/100 000 dawek	5,2 przypadków/100 000 dawek (4/100 000 po szczepionce 5w1)
Zespół hipotoniczno-hiporeaktywny (w ramach szczepienia pierwotnego)	145 przypadków/100 000 dawek	10/100 000 dawek
Gorączka 40,5°C	300 przypadków/100 000 dawek	6 przypadków/100 000 dawek

Szczepionka Infanrix hexa pozwala na zmniejszenie bólu i stresu odczuwanego przez dziecko. Dodatkowo, wykorzystanie szczepionek wysokoskojarzonych mniej absorbuje szczepiących i szczepionych, niż w przypadku wykorzystania szczepionek monowalentnych, a także przyczynia się do mniejszej urazowości i liczby zakażeń związanych z iniekcjami [89].

### Antygeny krztuścowe

Zaletą szczepionek wysokoskojarzonych (np. 6w1 – Infanrix hexa) jest wykorzystanie bezkomórkowego komponentu krztuśca. Szczepionki bezkomórkowe zawierają wyodrębnione białka, które powodują rozwój odporności. W zależności od producenta liczba takich białek w szczepionce wynosi 1-5. Dla porównania – w szczepionce całokomórkowej liczba białek pochodzących z bakterii krztuśca przekracza 3 000 [145]. Ponadto, szczepionka Infanrix hexa zawiera, aż 3 antygeny krztuśca (PT, FHA, PRN), co stanowi dodatkową korzyść w momencie wystąpienia ponownej epidemii krztuśca [40].

W 2011 roku polscy eksperci z dziedziny wakcynologii przygotowywali zalecenia dotyczące stosowania szczepionek skojarzonych zawierających bezkomórkowy komponent krztuśca, gdzie podkreślano, że Polska jest jedynym krajem Unii Europejskiej, w którym w krajowym PSO w dalszym ciągu stosuje się szczepionkę z pełnokomórkowym komponentem krztuśca [132]. Mimo, iż aktualny kalendarz PSO uwzględnia również wariant ze szczepieniem wysokoskojarzoną szczepionką 5w1 lub 6w1 zawierającą bezkomórkowy komponent krztuśca, to szczepionki z pełnokomórkowym komponentem w dalszym ciągu są podstawowym produktem zakupowanym przez Ministerstwo Zdrowia do realizacji PSO. [74].

Szczepionka Infanrix hexa zawiera bezkomórkowy komponent krztuśca. Szczepionki bezkomórkowe rzadziej wywołują miejscowe i ogólne objawy niepożądane, przez co ich stosowanie jest bezpieczniejsze dla dzieci [145].

### Komponenta WZW B

Istotną kwestią związaną z administracją szczepionek 6w1 jest ich skuteczność w zapobieganiu WZW B. Przykładem może być produkt Hexavac, wycofany z obrotu, gdyż nie mógł zagwarantować długoterminowej ochrony przeciwko WZW B, nawet u osób, które zostały poddane pełnemu szczepieniu w okresie niemowlęcym (prawdopodobnie z powodu niskiej zawartości HBsAg). Inaczej jest w przypadku produktu Infanrix hexa, który zawiera podwójną ilość HBsAg, zapewniając długotrwałą ochronę przeciwko WZW B [40].

W opracowaniu EMA dotyczącym zawieszenia produktu Hexavac wskazano, że powodem była obawa dotycząca braku długotrwałej ochrony przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu B. Wynikało to ze zmniejszonej immunogenności – reakcji organizmu na obronę przed chorobą – komponentu WZW B [39].

Ponadto, komponenta HBV zawarta w szczepionce Infanrix hexa, jest identyczna jak w szczepionce Engerix-B, dla której wykazano skuteczność i długotrwałą pamięć immunologiczną przez co najmniej 20 lat (po szczepieniu w regionach endemicznych) [9].

#### **Szczepionka Infanrix hexa zapewnia długotrwałą ochronę przeciwko WZW B [40].**

Zgodnie z zaleceniami WHO [127] programy immunizacji dzieci (również o niskiej masie urodzeniowej lub urodzonych przedwcześnie), powinny uwzględniać szczepienie przeciwko WZW B w 1. dobie życia. Zaleca się, aby pierwotny schemat szczepień obejmował 3 lub 4 dawki (szczepionki monowalentnej lub wysokoskojarzonej), podawanych w minimum 4 tygodniowych odstępach. Dodatkowa dawka w schemacie 4-dawkowym szczepienia przeciw WZW B nie wpływa negatywnie na proces immunizacji. W przypadku dzieci z niską masą urodzeniową (<2000 g) oraz urodzonych przedwcześnie schemat szczepienia powinien oprócz dawki podawanej w 1. dobie życia, obejmować 3 kolejne dawki.

W Polsce praktyką kliniczną jest, że 1. dawka szczepienia przeciwko WZW typu B podawana jest w pierwszych 24h życia dziecka. Polscy eksperci w zakresie immunizacji wskazują jednak, że pod pewnymi warunkami, możliwa jest w przyszłości rezygnacja ze szczepienia w 1. dobie życia [144].

Należy pamiętać, że strategia obejmująca szczepienia przeciwko WZW typu B w Polsce została przyjęta z dwóch powodów [144]:

- duża liczba zachorowań na WZW B wśród dzieci, w tym także w okresie okołoporodowym;
- brak informacji na temat matek zarażonych wirusem B (nie prowadzi się rejestru kobiet w ciąży, który weryfikowałby status anty-Hbs we krwi, tak jak to ma miejsce w innych krajach).

W opinii prof. dr hab. n. med. Jacka Wysokiego **opóźnienie szczepienia przeciwko WZW B w grupie dzieci urodzonych przez kobiety z ujemnym wynikiem testu HBs jest bezpieczne**. Profesor podkreśla, że w momencie, gdy w Polsce będzie obowiązywać wydajny program przesiewowy w kierunku obecności antygenu HBs kobiet w ciąży – będziemy mogli rozpocząć rozważania nad usunięciem szczepienia przeciwko WZW B w 1. dobie, u dzieci kobiet z HBs ujemnym [144]. Profesor zaznacza, że **opóźnienie szczepienia przeciwko WZW B u dzieci urodzonych przez kobiety HBs(-) byłoby istotne w kontekście wprowadzenia szczepionek 6w1, które zapobiegają również WZW B. Takie działanie zdaniem eksperta pozwoliłoby na znaczne uproszczenie kalendarza szczepień [144]**. Podobną opinię dotyczącą przesunięcia w czasie szczepienia przeciwko WZW B prezentuje dr n. med. Paweł Grzesiowski, który wskazuje, że w 1. dobie życia przeciwko WZW B powinny być szczepione tylko noworodki w uzasadnionych przypadkach [122]. Ekspert również wskazuje, na potrzebę prowadzenia rejestru osób szczepionych [122].

W zidentyfikowanym stanowisku Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii dotyczącym propozycji zmian w PSO 2019 znajduje się postulat, aby szczepienie przeciwko gruźlicy i WZW B (które aktualnie przeprowadzane są równocześnie, w ciągu 24 godzin po urodzeniu) przesunąć w czasie (maksymalnie do momentu wypisu z oddziału noworodkowego) oraz by decyzje o czasie podania szczepienia podejmował lekarz w oparciu o ocenę stanu zdrowia dziecka oraz wywiad z matką [68]. W aktualnym PSO 2021 uwzględniony został już zapis o przesunięciu ww. szczepienia: „*Szczepienie powinno być przeprowadzone przed wypisaniem dziecka z oddziału noworodkowego*” [74].

W aktualnym Kalendarzu Szczepień na 2021 rok uwzględniony jest wariant szczepień z wykorzystaniem szczepionek wysokoskojarzonych (szczepionka 5w1: DTaP-IPV+Hib albo szczepionka 6w1: DTaP-IPV-Hib-wzwb).

**Polska jest jednym z pięciu państw europejskich (na 31 analizowanych w ECDC), w których obowiązkowo szczepi się całą populację noworodków przeciwko WZW typu B w 1. dobie życia [137].**

Podanie 1. dawki szczepienia WZW B w populacji noworodków ogółem ma związek z brakiem dostępu w Polsce do rejestru matek potwierdzającego ich status HBs [122, 144]. W 25 z 31 krajów europejskich, w 1. dobie szczepienie poddawane jest wyłącznie noworodkom urodzonym przez matki, u których potwierdzono zakażenie wirusem WZW B lub, u których status HBs jest nieokreślony [137].

Dostępne wyniki badań [45, 71, 110] dla preparatu Infanrix hexa potwierdzają, że zastosowanie szczepionki monowalentnej przeciw WZW B w 1. dobie życia, a następnie przeprowadzenie schematu 3-dawkowego szczepionką 6w1 jest skuteczną i bezpieczną opcją terapeutyczną w populacji pediatrycznej.

Stanowisko, że na bazie dostępnych dowodów naukowych można wskazać, że zwiększenie liczby dawek przeciwko WZW B nie wiąże się ze wzrostem ryzyka niepożądanych odczynów poszczepiennych potwierdzono również w opracowaniu *Ślusarczyk 2014* [149].

### **Wpływ na wyszczepialność**

W opracowaniu *Esposito 2014* [40] wskazuje się, że stosowanie wysokoskojarzonych szczepionek 6w1 może być najlepszym rozwiązaniem dla kalendarzy szczepień, skutkującym realizacją zaleceń dotyczących szczepień dzieci i niemowląt, dodatkowo zapewniając uproszczenie administracji i zmniejszenie kosztów.

Wykazano, że szczepionki skojarzone poprawiają wskaźniki wyszczepialności. Mimo, iż wskaźniki wyszczepialności są bardzo ważne, to często maskują one dane dotyczące opóźnień w podaniu szczepionek [76], a te z kolei zwiększają się wraz z liczbą iniekcji oraz wiekiem. Zgłaszano, że liczba wstrzyknięć, złożoność schematu szczepień oraz ból i dyskomfort związane z wielokrotnymi iniekcjami są głównymi przyczynami odroczenia dawki szczepionki [62].

Szczepionki wysokoskojarzone wpływają pozytywnie na poziom wyszczepienia w zalecany terminie [69]. Na przykładzie Francji można zauważyć, że refundacja szczepionki Infanrix hexa wpłynęła pozytywnie na poziom wyszczepialności przeciwko WZW B [46, 138].

### **Doświadczenie w długości stosowania**

Szczepionka Infanrix hexa została zarejestrowana ponad 20 lat temu tj. 23 października 2000 r. [22]. Autor publikacji *Baldo 2014* [9] podkreśla, że szczepionka DTPa-HBV-IPV/Hib jest wysoce akceptowana nie tylko wśród rodziców/opiekunów, ale również przedstawiciele zawodów medycznych. W momencie publikacji przeglądu, we Włoszech podano prawie 15 milionów dawek tej szczepionki, co wiązało się z osiągnięciem rekordowego poziomu wyszczepienia oraz utrzymującą się prewencją chorób w zaszczepionych populacjach [9].

Od momentu wprowadzenia do obrotu w 2000 roku na całym świecie rozprowadzono ponad 159 milionów dawek szczepionki Infanrix hexa (*Puente 2020* [150]). Dane uzyskane po wprowadzeniu do obrotu (post-marketingowe) potwierdziły klinicznie akceptowalny profil bezpieczeństwa i immunogenność szczepionki Infanrix hexa [81]. W najnowszym zidentyfikowanym opracowaniu *Puente 2020* [150] wskazano, że w okresie od 2000 r. do 22.10.2017 r. zaszczepiono łącznie ponad 40 000 dzieci w ramach ponad 100 badań klinicznych sponsorowanych przez GSK.

### **Korzyści powszechnego zastosowania szczepionek wysokoskojarzonych**

Odnaleziono opracowania, w których zestawiono korzyści i zalety płynące z zastosowania szczepionek wysokoskojarzonych – *Obando-Pacheco 2017* [102], *Dolhain 2018* [35], *Dolhain 2020* [36], *Puente 2020* [150].

Wskazano, że powszechne użycie szczepionek wysokoskojarzonych zwiększa poziom stosowania się do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) i terminowość szczepień, co prowadzi do lepszej ochrony przed chorobami. Dodatkowo pozwala na zmniejszenie liczby wstrzyknięć, w związku z czym zmniejsza się ryzyko wystąpienia

miejscowych działań niepożądanych. Ponadto, redukcja liczby wstrzyknięć pozwala na zmniejszenie odczuwanego przez dzieci bólu i dyskomfortu [102, 35].

17 lat doświadczeń stosowania immunizacji potwierdza korzystny profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa. Rzeczywista praktyka kliniczna w oparciu o post-marketingowe badanie *Puente 2020* w dalszym ciągu wskazuje na pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla szczepionki 6w1 (Infanrix hexa) w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b [150].

Akceptacja szczepień wysokoskojarzonych jest również wyrażona poprzez wysoką skłonność rodziców do ponoszenia opłat za te preparaty. Rodzice/opiekunowie dzieci w związku ze zmniejszoną liczbą wizyt szpitalnych, mogą w ten sposób zaoszczędzić czas (ograniczenie utraty produktywności) [102].

Korzyści z wykorzystania szczepionek wysokoskojarzonych czerpią również przedstawiciele środowisk medycznych, którzy poprzez zmniejszenie liczby wykonywanych iniekcji mogą uniknąć zranień. Poprawie ulega codzienna efektywność wykonywanej pracy – zmniejszenie prac administracyjnych, oszczędność czasu, uproszczenie magazynowania szczepionek [102, 35].

Prócz wyżej wskazanych grup, dla których zostały wskazane zalety wykorzystania szczepionek wysokoskojarzonych należy również rozważyć korzyści całego społeczeństwa. Zastosowanie preparatów wysokoskojarzonych pozwala na wprowadzenie do programu szczepień nowych antygenów bez konieczności zwiększania liczby iniekcji. Dodatkowo zastosowanie preparatów wysokoskojarzonych poprawia poziom wyszczepienia, co pozwala na lepszą i szerszą ochronę populacji oraz zmniejsza koszty zarządzania chorobą w momencie pojawienia się potencjalnej epidemii. Wykorzystanie szczepionek wysokoskojarzonych wpływa na zmniejszenie liczby wizyt szpitalnych [102].

Zidentyfikowano ponadto przegląd *Dolhain 2020* [36], w którym przeprowadzono ocenę immunogenności i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji ze szczepionkami przeciwko rotawirusom, pneumokokom, meningokokom, rotawirusom lub odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej w populacji niemowląt i dzieci do 2 roku życia. Autorzy przeglądu *Dolhain 2020* uwzględnili dane z okresu 2000-2019, czyli z ostatnich 18 lat. Liczne badania kliniczne (34 badań przeprowadzonych w 22 krajach) potwierdzają, że podanie szczepionki Infanrix hexa w koadministracji z innymi szczepionkami nie wpływa negatywnie na immunogenność ani bezpieczeństwo stosowanych szczepionek. Po zastosowaniu szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionkami przeciwko rotawirusom, pneumokokom, meningokokom zaobserwowano wysoki poziom przeciwciał oraz wysoki wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do antygenów szczepionki Infanrix hexa (tj. błonicy, tężca, polio, krztuśca, WZW typu B oraz Hib). Jednoczesne podawanie szczepionek było dobrze tolerowane, a obserwowane ogólne niepożądane odczyny poszczepienne ustępowały po zastosowaniu profilaktyki z użyciem paracetamolu [36].

### 4.3.Rekomendacje refundacyjne dla szczepionki Infanrix hexa

Przeгляд rekomendacji refundacyjnych (europejskich i światowych) przeprowadzono na stronach agencji:

- AOTMiT/Polska (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [1],
- NICE/Wielka Brytania (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [99],
- SMC/Szkocja (*Scottish Medicines Consortium*) [121],
- AWMSG/Walia (*All Wales Medicines Strategy Group*) [8],
- HAS/Francja (*Haute Autorite de Sante*) [57],
- IQWiG/Niemcy (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) [65],



- PBAC/Australia (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [155],
- PTAC/PHARMAC/Nowa Zelandia (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee/Pharmaceutical Management Agency*) [107],
- CADTH/Kanada (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [17].

#### 4.3.1. Rekomendacje polskie (AOTMiT)

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych nie odnaleziono opublikowanych przez AOTMiT rekomendacji dotyczących finansowania szczepionki.

#### 4.3.2. Rekomendacje zagraniczne

W wyniku przeszukiwania baz medycznych i stron internetowych odnaleziono 2 dokumenty opublikowane przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne rekomendacje dotyczące finansowania szczepionki Infanrix hexa.

Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania szczepionki Infanrix hexa przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24 Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania szczepionki Infanrix hexa**

Organizacja i rok wydania rekomendacji	Rodzaj terapii	Rodzaj rekomendacji	Rekomendacja
PHARMAC 2014 [109]	Infanrix hexa	Pozytywna	PHARMAC wskazuje, iż szczepionka Infanrix hexa będzie dostępna od 1 lipca 2014 r dla pacjentów, którzy spełniają następujące kryteria: - Maksymalnie 4 dawki szczepionki dla dzieci w wieku do 7 lat w przypadku immunizacji pierwotnej i uzupełniającej; - Maksymalnie 5 dawek dla dzieci w wieku do 7 lat, po przeszczepie narządu.
HAS 2013 [58]		Pozytywna	HAS rekomenduje dalsze włączenie do wykazu leków refundowanych i/lub wykazu leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego szczepionkę Infanrix hexa w dawce zgodnej z dokumentacją dopuszczenia do obrotu oraz w populacjach zalecanych w aktualnym kalendarzu szczepień.  Poziom odpłatności: 65%

W 2018 roku HAS (Francja) wydał opinię podtrzymującą wcześniejszą decyzję, wskazującą, że szczepionka Infanrix hexa powinna być w dalszym ciągu umieszczona na wykazie leków refundowanych i/lub wykazie leków zatwierdzonych do użytku szpitalnego. Produkt refundowany jest w populacji zgodnej z aktualnym Kalendarzem Szczepień, a poziom odpłatności wynosi 65% [58]. Pozytywna opinia podtrzymująca została wydana również przez PHARMAC (PTAC, Nowa Zelandia) w 2014. Zgodnie z opinią wskazuje się na stosowanie 4 lub 5 dawek szczepionki (w zależności od populacji, 5 dawek dla dzieci do 7 roku życia, po przeszczepieniu narządu) [109].

**Odnalezione rekomendacje Nowa Zelandia - PHARMAC 2014 [109] i Francja - HAS 2013 [58] są pozytywne i wskazują na stosowanie szczepionki Infanrix hexa.**

### 4.3.3. Decyzje refundacyjne zagraniczne dotyczące ocenianej interwencji

Decyzje refundacyjne dla szczepionki Infanrix hexa były poszukiwane w oparciu o informacje zawarte na stronach internetowych:

- Ministerstwa Zdrowia, Polska [123];
- *National Health Service Drug Tariff for England and Wales*, Wielka Brytania, Walia [98];
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*), Szkocja [121];
- HAS (*Haute Autorite de Sante*), Francja [57]
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) – PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*), Australia [155];
- TLV (*Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket*), Szwecja [135];
- DMA (*Danish Medicines Agency*), Dania [34];
- CVZ (*Zorginstituut Nederland*), Holandia [90];
- *Medical Product Database*, KELA, Finlandia [70];
- ODDB (*Open Drug Database*), Niemiecka część Szwajcarii [103];
- CBIP/BCFI, Belgia [19];
- AIFA (*Italian Medicines Agency*), Włochy [4];
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*), Nowa Zelandia [108];
- *Government of Canada (Drug Product Database Online Query)* [52]
- SUKL (*Statni Ustav pro Kontrolu Leciv*), Czechy [126];
- MSSSI, *Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad*, Hiszpania [91].

W oparciu o dane odnalezione na ww. stronach internetowych ustalono, że preparat Infanrix hexa objęty jest finansowaniem z budżetu płatnika publicznego w następujących krajach: Francja, Szwajcaria (niemiecka część), Belgia, Włochy, Nowa Zelandia, Kanada, Australia.

Tabela 25 Decyzje refundacyjne dotyczące szczepionki Infanrix hexa

Organizacja/Kraj	Status decyzji refundacyjnej
Polska [123]	Brak refundacji
Wielka Brytania/Walia [98]	b.d.
Szkocja [121]	b.d.
Francja [58]	Refundacja
Australia [105]	Refundacja
Szwecja [135]	b.d.
Dania [34]	b.d.
Holandia [90]	Brak refundacji
Finlandia [70]	b.d.

Niemiecka część Szwajcarii [103]	Refundacja
Belgia [19]	Refundacja
Włochy [4]	Refundacja
Nowa Zelandia [108]	Refundacja
Kanada [52]	Refundacja
Czechy [126]	b.d.
Hiszpania [91]	b.d.

b.d. – brak danych

Ze względu na specyfikę ocenianego produktu leczniczego, dodatkowo w tabeli poniżej przedstawiono informacje z poszczególnych Kalendarzy Szczepień z uwzględnieniem informacji dotyczących zalecenia do stosowania szczepionek 6w1 oraz [REDACTED]

**Tabela 26 Uwzględnienie szczepionek 6w1 oraz szczepionki Infanrix hexa w Kalendarzach Szczepień w wybranych krajach Europy**

Nr	Kraj	Kalendarz szczepień	Szczepionka 6w1	[REDACTED]
1	Austria [7]	Szczepienie objęte bezpłatnym programem z wykorzystaniem szczepionki 6w1 (Hexyon, Infanrix hexa) w schemacie 2+1.	+	[REDACTED]
2	Belgia [10]	Szczepienie objęte bezpłatnym programem z wykorzystaniem preparatu 6w1 w schemacie 3+1 (Hexyon).	+	[REDACTED]
3	Bułgaria [16]	W zidentyfikowanym programie szczepień wykorzystuje się szczepionki 6w1, w programie szczepień nie wskazuje się nazwy preparatu.	+	[REDACTED]
4	Chorwacja [26]	Wykorzystuje się szczepionki skojarzone (6w1, 5w1), w programie szczepień nie wskazuje się nazwy preparatów.	+	[REDACTED]
5	Cypr [27, 102]	Ostatni odnaleziony program szczepień pochodzi z 2012 roku, natomiast w opracowaniu <i>Obando-Pacheco</i> 2017 [102] wskazuje się na wykorzystywanie szczepionek 5w1.	-	[REDACTED]
6	Czechy [29]	Szczepienie objęte bezpłatnym programem szczepień z wykorzystaniem preparatu 6w1 (Haxacima) w schemacie 2+1.	+	[REDACTED]
7	Dania [33, 129]	W programie wykorzystywana jest szczepionka 5w1 – Pentavac; szczepionka 6w1 wykorzystywana była okresowo 2016-2018 (Hexyon).	-	[REDACTED]
8	Estonia [41]	W programie wykorzystywana jest szczepionka 6w1.	+	[REDACTED]
9	Finlandia [42]	W programie szczepień obowiązkowych wykorzystywana jest szczepionka 5w1.	-	[REDACTED]
10	Francja [44]	W programie szczepień obowiązkowych wykorzystywana jest szczepionka 6w1 (Infanrix hexa, Hexyon, Vaxelis).	+	[REDACTED]

Nr	Kraj	Kalendarz szczepień	Szczepionka 6w1	
11	Grecja [54]	W kalendarzu szczepień wykorzystuje się szczepionki 4w1, 5w1 oraz 6w1. Preferowane są szczepionki wysokoskojarzone.	+	
12	Hiszpania [60]	Od 2017 w Hiszpanii stosowane są szczepionki 6w1. W użyciu znajdują się preparaty Infanrix hexa, Hexyon, Vaxelis.	+	
13	Holandia [61]	W programie szczepień obowiązkowych wykorzystywana jest szczepionka 6w1	+	
14	Irlandia [66]	Szczepienie niemowląt szczepionką 6w1 - Infanrix hexa.	+	
15	Islandia [67]	Dane z 2015 roku, wykorzystanie szczepionki 5w1.	-	
16	Liechtenstein [83]	Możliwe jest wykorzystanie szczepionek 6w1.	+	
17	Litwa [85]	Odnaleziono informację o wykorzystaniu szczepionek skojarzonych. Nie wskazano rodzaju.	-	
18	Luksemburg [86]	W kalendarzu wskazuje się na wykorzystanie szczepionek 6w1. Nie wskazano nazwy preparatu.	+	
19	Łotwa [87]	Wskazuje się na wykorzystanie szczepionki 6w1. Nie wskazano nazwy preparatu.	+	
20	Malta [88]	W kalendarzu szczepień wskazuje się na wykorzystanie szczepionki 6w1.	+	
21	Niemcy [100]	Zarówno szczepionki 5w1 i 6w1. Wśród 6w1 wymienia się: Infanrix hexa, Vaxelis, Hexyon.	+	
22	Norwegia [101]	Wskazuje się na wykorzystanie szczepionki 6w1 (Hexyon).	+	
23	Portugalia [112]	Wskazuje się na wykorzystanie szczepionki 6w1, brak nazwy preparatu.	+	
24	Rumunia [117]	Wskazuje się na wykorzystanie szczepionek 6w1, brak nazwy preparatu.	+	
25	Słowacja [119]	Wskazuje się na wykorzystanie szczepionek 6w1 (2+1)	+	
26	Słowenia [120]	Od 2020 wprowadzono do programu szczepień szczepionki 6w1, które zastąpiły szczepionki 5w1. Szczepienie 6-walentną szczepionką jest obowiązkowe dla dzieci urodzonych od października 2019 roku.	+	
27	Szwajcaria [131]	Wskazuje się na wykorzystanie szczepionki 6w1 (Infanrix hexa).	+	
28	Szwecja [113]	Z raportu dot. realizacji programu szczepień ochronnych wynika, iż stosuje się szczepionki 6w1 (Infanrix hexa).	+	
29	Węgry [140]	Schemat szczepień obowiązkowych uwzględnia wykorzystanie szczepionek 5w1.	-	
30	Wielka Brytania [97]	W programie szczepień obowiązkowych wykorzystywana jest szczepionka 6w1 (Infanrix hexa).	+	
31	Włochy [142, 9]	Wskazuje się na wykorzystanie szczepionek 6w1.	+	

[REDACTED]

Spośród 31 analizowanych Kalendarzy Szczepień z poszczególnych państw, szczepionki 6w1 były rekomendowane w 25 krajach (81%).

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5. ALTERNATYWNE ŚWIADCZENIA

### 5.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być „tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania terapeutycznego lub diagnostycznego, który w rzeczywistej praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię”. Przy wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie częstości stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Istotnym jest również, aby wybrane komparatory odpowiadały warunkom polskim.

Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań [116], 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.

Szczepionka Infanrix hexa jest stosowana w immunoprofilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis*, zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b oraz wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem do stosowania szczepionki Infanrix hexa, jest ona stosowana w szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b.

W Polsce aktualną praktykę w analizowanych wskazaniach stanowi finansowany ze środków publicznych Program Szczepień Ochronnych 2021 [74]. PSO 2021 uwzględni schemat immunizacji w ramach, którego stosowana jest szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (DTPw/a), monowalentna inaktywowana szczepionka przeciwko *poliomyelitis* (IPV), monowalentna szczepionka przeciw inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) oraz oddzielna iniekcja szczepionką przeciw WZW typu B (HBV). W przypadku szczepionki przeciw krztuścowi w ramach PSO 2021 refundowane są szczepionki pełnokomórkowe (Pw), natomiast szczepionka z bezkomórkowym komponentem krztuśca (Pa) finansowana jest w szczególnych grupach tj.: u dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia szczepionką Pa oraz u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2 500 g).

**PSO 2021 uwzględni także wariant szczepień z użyciem szczepionki wysokoskojarzonej DTaP-IPV-Hib (5w1) albo DTaP-IPV-Hib-wzWB (6w1). Wariant z możliwością użycia wysokoskojarzonej szczepionki 6w1 został wprowadzony do PSO obowiązującego w 2021 roku, we wcześniejszych PSO uwzględniony był jedynie wariant z użyciem szczepionki 5w1.**

Szczegóły dotyczące aktualnego PSO 2021 w omawianym zakresie przedstawiono w rozdziale 3.6.1.1. Zestawienie zarejestrowanych szczepionek w Polsce we wnioskowanym postępowaniu immunoprofilaktycznym zamieszczono w załączniku (rozdz. 9.1).

Zgodnie z zagranicznymi kalendarzami szczepień w przypadku szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW B, polio i Hib standardem jest podawanie szczepionek wysokoskojarzonych: 5w1 lub 6w1 [18, 96, 97, 100, 114, 118, 127]. Stosowanie szczepionki 5w1 zalecane jest również przez autorów kalendarza szczepień w USA [114]. W opracowaniu *Obando-Pacheco 2017* [102] wskazuje się, że szczepionka 5w1 stosowana jest w takich krajach jak: Islandia, Włochy, Dania, Finlandia, Norwegia, Szwecja, Portugalia, Litwa, Łotwa, Cypr, Szwajcaria, Niemcy, Luksemburg, UK, Malta, Węgry, Bułgaria, Estonia i Słowenia.

Zgodnie ze zidentyfikowaną opinią Krajowego Konsultanta ds. Pediatrii, dotyczącą wprowadzenia możliwych zmian w Programie Szczepień Ochronnych w 2019 r. w propozycjach zmian znalazły się postulaty dotyczące wprowadzenia szczepionek wysokoskojarzonych [68]. W uzasadnieniu uwzględniony został aspekt ekonomiczny, praktyczny oraz zwiększenie bezpieczeństwa dziecka:

- a) szczepionki wysokoskojarzone zawierają bezkomórkowy komponent krztuśca, który powoduje mniej NOP;
- b) miejscowe i ogólne NOP po szczepionce DTPa są słabsze niż po DTPw;
- c) zmniejszenie liczby wkluc, a także bólu u niemowląt;
- d) zmniejszenie liczby wizyt – ważny aspekt w aktualnej sytuacji epidemiologicznej, przy brakach kadrowych, dodatkowo zmniejszenie liczby wizyt pozwala na redukcję kosztów przychodni;
- e) zmniejszenie liczby dawek usprawnia realizację szczepień, zwiększa ich bezpieczeństwo i ogranicza liczbę błędów personelu medycznego;
- f) zmniejszenie liczby wkluc zwiększa akceptację szczepień;
- g) poprawa terminowości szczepień.

Komunikat MZ z 16.08.2016 roku w sprawie realizacji Programu Szczepień Ochronnych u dzieci do 2. roku życia, informuje m.in. o tym, że: „od dłuższego czasu na polskim rynku występuje trwały brak szczepionki błonicotężcowo-krztuścowej z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP lub DTPa). Z informacji uzyskanej od producentów tej szczepionki wynika, że w najbliższym czasie nie przewiduje się jej dostaw do Polski. Z uwagi na powyższe, w oparciu o opinię prof. dr hab. n. med. Anny Dobrzańskiej, Przewodniczącej Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych, informuję, że dzieci do 2. roku życia, które mają wskazania do szczepienia szczepionką z bezkomórkowym komponentem krztuśca mogą być szczepione z użyciem szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa) i poliomyelitis (DTaP-IPV lub DTPa-IPV). Zalecany schemat uodparniania prowadzony u dzieci do 2. roku życia to podawanie szczepionki w dawkach 3+1.” Zgodnie z opinią AOTMiT przedstawioną w analizie weryfikacyjnej dla szczepionki 6w1 Hexacima z uwagi na utrzymujący się od dłuższego czasu brak na polskim rynku szczepionki błonico-tężcowo-krztuścowej z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP lub DTPa) nie stanowi ona właściwego komparatora dla szczepionki 6w1. Jak wskazano w Komunikacie MZ z 2016 r. obecnie w populacji dzieci z grup ryzyka stosuje się szczepionki DTaP-IPV lub DTPa-IPV, a w przypadku ich braku szczepionki 5w1 lub 6w1 [3].

Według danych NIK [149] w 2013 roku nawet 66% rodziców zaszczepiło dzieci szczepionkami wysokoskojarzonymi zakupionymi z własnych środków. Dodatkowo, w badaniu ankietowym przeprowadzonym w 2011 roku na grupie 1 002 rodziców wskazano, że rodzice mimo braku refundacji szczepionki 5w1 (badanie przeprowadzono w 2011 r., gdy szczepionka 5w1 nie znajdowała się w PSO) zdecydowali się na zakup szczepionki wysokoskojarzonej. Blisko 2/3 rodziców decyduje się na zaszczepienie dziecka płatną szczepionką skojarzoną, głównie po to, by zaoszczędzić dziecku uczucia bólu i związanego z tym stresu [11, 149].

Zgodnie z opinią AOTMiT, z uwagi na kupowanie przez znaczną część rodziców szczepionek 5w1 i 6w1 z własnych środków powinny one stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji (tj. szczepionki 6w1 Hexacima) również w populacji ogólnej [3].

Mając na uwadze opinię Konsultanta Krajowego, AOTMiT, preferencje rodziców dotyczące wyboru szczepionek wysokoskojarzonych (płatnych), rzeczywistą praktykę kliniczną w Polsce, zapis w PSO 2021 (wariant szczepień z użyciem szczepionki wysokoskojarzonej DTaP-IPV-Hib (5w1) + HBV (mono) albo DTaP-IPV-Hib-wzwb (6w1)) oraz wytyczne zagraniczne, gdzie standardem jest podawanie szczepionek wysokoskojarzonych (zawierających bezkomórkowy komponent krztuśca), za adekwatny komparator dla wnioskowanej interwencji należy uznać





[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

Biorąc pod uwagę zapis w PSO 2021, wytyczne zagraniczne, dane sprzedażowe, rzeczywistą praktykę kliniczną, opinię AOTMiT za adekwatne komparatory należy uznać szczepienia z wykorzystaniem wariantu szczepionki 5w1:

**DTaP-IPV-Hib (Infanrix-IPV/Hib oraz Pentaxim) + HBV (mono)** oraz szczepienia z wykorzystaniem wariantu szczepionki 6w1: **DTaP-IPV-Hib-wzwb (Hexacima)**.

Na etapie APD jako technologię alternatywną rozważano także szczepionki 3w1 (DTP), jednak mając na uwadze obowiązującą praktykę kliniczną w zakresie immunizacji czynnej, zagraniczne Kalendarze Szczepień [18, 96, 97, 114, 118, 127], [REDACTED], opinię AOTMiT porównanie ze szczepionkami 3w1 uznano za bezzasadne.

Dodatkowo na wniosek Zleceniodawcy w analizie efektywności klinicznej uwzględniono ocenę Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką p/pneumokokom, p/meningokokom oraz rotawirusom (szczegóły rozdz. 4.1.11). Dla wyżej wskazanych schematów koadministracji, adekwatny komparator stanowi Infanrix hexa +/- placebo.

Charakterystykę uwzględnionych technologii alternatywnych przedstawiono w załączniku 9.2.

## 6. EFEKTY ZDROWOTNE

Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2] ocenianymi efektami zdrowotnymi w analizie klinicznej powinny być istotne klinicznie punkty końcowe:

- Odnoszące się do śmiertelności;
- Odnoszące się do przebiegu/nasilenia choroby;
- Odnoszące się do zależnej od zdrowia jakości życia.

Ponadto punkty końcowe raportowane w analizach powinny:

- Być zdefiniowane i uzasadnione w opisie problemu decyzyjnego;
- Dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu;
- Odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi technologiami;
- Mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji klinicznych.

Zidentyfikowano dokument EMA wskazujący punkty końcowe, które powinny być uwzględnione w badaniach klinicznych oceniających skuteczność szczepionek stosowanych w chorobach zakaźnych [56]. Zgodnie z przygotowywanym dokumentem EMA, pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe, mogą obejmować następujące wskaźniki [56]:

- Odsetek osób z odpowiedzią immunologiczną powyżej zdefiniowanego ICP (wskaźnik seroprotekcji) lub powyżej poziomu progowego;
- Odsetek osób z predefiniowanym przyrostem (np. co najmniej 4-krotny wzrost) w stężeniu/mianie przeciwciała (wskaźnik serokonwersji);
- Odsetek osób określonych jako seronegatywne lub seropozytywne przed i po szczepieniu;
- Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji po szczepieniu – osobno dla osób seronegatywnych i seropozytywnych na początku badania;
- Średnie geometryczne stężenia przeciwciał (GMC) lub miana (GMT) i stosunek tych wartości przed i po szczepieniu (GMR);
- Liczba lub odsetek osób z uczulonymi (antygenowo specyficznymi) komórkami T, prezentowany zgodnie z substancją antygenową stosowaną do stymulacji i cytokiną wykrytą w teście.

W przypadku ocenianej interwencji za najbardziej adekwatne uznano:

### **Ocena skuteczności klinicznej:**

- Odpowiedź immunologiczną (wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji);
- Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC).

### **Ocena bezpieczeństwa:**

- Zgony;
- Utraty z badania;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane;
- Niepożądane odczyny poszczepienne (ogólne i miejscowe).

Reaktogenność to zdolność preparatu do wywołania ostrej reakcji zapalnej [37]. Poziom reaktogenności szczepionek wpływa na częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) [75].

NOP najczęściej dzieli się ze względu na lokalizację: niepożądane odczyny poszczepienne o charakterze układowym - ogólnym (gorączka, złe samopoczucie, utrata apetytu, wymioty, płacz, drażliwość, senność) i niepożądane odczyny poszczepienne o charakterze miejscowym (ból, tkliwość w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie, obrzęk) [78].

Podsumowując, w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa powinny zostać uwzględnione następujące punkty końcowe:

- Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji),
- Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC),
- Zgony,
- Utraty z badania,
- Ciężkie zdarzenia niepożądane,
- Niepożądane odczyny poszczepienne (ogólne i miejscowe).

## 7. TYP BADANIA

Do analizy głównej (efektywności eksperymentalnej) zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2] badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych.

W pierwszej kolejności włączone będą randomizowane badania kliniczne, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [2] dane odnoszące się do efektywności praktycznej powinny pochodzić z wiarygodnych i rzetelnych badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real world data*, RWD; *real world evidence*, RWE). Mogą to być badania prospektywne oraz retrospektywne (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne oraz bazy danych, w tym rejestry pacjentów, bazy danych płatnika oraz innych podmiotów).

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych dotyczących efektywności praktycznej (skuteczności i bezpieczeństwa) uwzględnione będą zatem badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (tj. badania obserwacyjne, postmarketingowe, rejestry).

W przypadku badań, w których oceniana będzie immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji (ze szczepionkami p/pneumokokom, p/meningokokom, p/rotawirusom) planowane jest uwzględnienie badań RCT, w których zastosowano schemat badania: Infanrix hexa + w/w koadministracja vs Infanrix hexa +/- placebo. Tak zaprojektowane badania pozwolą na uzyskanie odpowiedzi, czy dodanie innych szczepionek (p/pneumokokom, p/meningokokom, p/rotawirusom) wpłynie na obniżenie/podwyższenie immunogenności i/lub bezpieczeństwa ocenianej szczepionki. W przypadku nieodnalezienia w/w typu badań dopuszcza się przedstawienie wyników wyłącznie dla grupy stanowiącej przedmiot oceny tj.: Infanrix hexa + w/w koadministracja.

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa zostaną włączone również:

- Dane z charakterystyki produktu leczniczego Infanrix hexa;
- Informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLW MiPB i FDA;
- Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające istotne informacje dla oceny bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa (np. opublikowane badania obserwacyjne/ interwencyjne bez grupy kontrolnej, *case report/case series*).

## 8. PODSUMOWANIE

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie schematu PICOS.

Tabela 28 Podsumowanie w schemacie PICOS

PICOS	
<b>Populacja</b>	<p>Zdrowe niemowlęta i dzieci do 2. roku życia, u których, zgodnie z zaleceniami PSO stosuje się immunizację czynną w postaci szczepienia pierwotnego i uzupełniającego przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu b.</p> <p>Uwzględniony przedział wiekowy wybranej populacji, w którym przewidziane jest podanie wszystkich dawek ocenianej szczepionki Infanrix hexa (tj. trzech dawek pierwotnych i jednej dawki uzupełniającej) jest zgodny z zapisami ujętymi w ChPL [22]. Wybrana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla szczepionki Infanrix hexa [22].</p> <p>Należy podkreślić, iż szczepionka Infanrix hexa zgodnie z zapisem ChPL ma potwierdzoną skuteczność i bezpieczeństwo u dzieci w wieku do 36 miesięcy [22]. Stwarza to większą szansę na zakończenie podstawowego schematu szczepienia nawet u dzieci z opóźnieniami w realizacji szczepień, co zdarza się częściej zwłaszcza w aktualnej sytuacji epidemiologicznej (pandemia COVID-19).</p> <p>Zgodnie z zapisem w ChPL [22] produktu szczepionka może być stosowana u noworodków urodzonych przedwcześnie, po co najmniej 24. tygodniach ciąży, zatem taka populacja także będzie oceniana w analizie efektywności klinicznej (AKL).</p> <p>Zgodnie z zapisami PSO 2021 u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g, należy zastosować szczepionkę błonico-tężcowo-krztuścową z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP) [74].</p> <p>Zatem, analizowaną populację będą stanowić także niemowlęta/dzieci z grupy ryzyka tj. urodzone przedwcześnie i/lub z niską masą urodzeniową.</p>
<b>Interwencja</b>	<p>Ocenianą interwencją jest szczepionka skojarzona Infanrix hexa przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) (HBV), poliomyelitis (inaktywowana) (IPV) i przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typu b (Hib) skoniugowana (adsorbowana) w postaci proszku i zawiesiny do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań [22]. Oceniany schemat szczepienia pierwotnego składa się z trzech dawek (po 0,5 ml) oraz z jednej dawki szczepienia uzupełniającego, które powinny być podane zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.</p> <p>Dodatkowo, ocenie podlegać będzie szczepionka Infanrix hexa podawana w koadministracji z dostępnymi w Polsce szczepionkami przeciwko rotawirusom (Rotarix, RotaTeq), pneumokokom (Synflorix, Prevenar 13) i/lub meningokokom (Meningitec, NeisVac-C, Nimenrix).</p>
<b>Komparator</b>	<p>Wybór komparatora został oparty o obowiązujące wytyczne AOTMiT [2] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań [116]. Podejmując decyzję o wyborze komparatora wzięto pod uwagę m.in. istniejącą praktykę, która może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję. Uwzględniono również kwestie takie jak: zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego, [REDAKTOWANE] oraz upublicznione opinie ekspertów w dziedzinie pediatrii.</p> <p>Zgodnie z zagranicznymi kalendarzami immunizacji w przypadku szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW B, polio i Hib standardem jest podawanie szczepionek wysokoskojarzonych [18, 96, 97, 100, 114, 118].</p> <p>W polskim PSO 2021 jest uwzględniony schemat immunizacji dzieci do 2. roku życia, w ramach którego jest stosowana szczepionka 3w1 (DTPw/a) oraz monowalentne szczepionki: IPV, Hib, HBV oraz wariant szczepień z wykorzystaniem szczepionki wysokoskojarzonej 5w1 (DTPa-IPV-HiB) wraz z monowalentną szczepionką HBV albo szczepionki wysokoskojarzonej 6w1 (DTaP-IPV-Hib-wzwb) [74].</p> <p><b>Biorąc pod uwagę zapis w PSO 2021, wytyczne zagraniczne, dane sprzedażowe, rzeczywistą praktykę kliniczną, opinię AOTMiT za adekwatne komparatory należy uznać szczepienia z wykorzystaniem wariantu szczepionki 5w1: DTaP-IPV-Hib (Pentaxim, Infanrix-IPV+Hib) + HBV oraz szczepienia z wykorzystaniem wariantu szczepionki 6w1: DTaP-IPV-Hib (Hexacima).</b></p>

PICOS	
	Dodatkowo, na wniosek Zleceniodawcy w analizie efektywności klinicznej uwzględniono ocenę wnioskowanej szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką p/pneumokokom, p/meningokokom oraz rotawirusom (szczegóły rozdz. 4.1.11). Dla wyżej wskazanych schematów koadministracji, adekwatny komparator stanowić będzie Infanrix hexa +/- placebo.
<b>Punkty końcowe</b>	<p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Odpowiedź immunologiczną (wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji);</li> <li>▪ Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC),</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony;</li> <li>▪ Utraty z badania;</li> <li>▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>▪ Niepożądane odczyny poszczepienne (ogólne i miejscowe).</li> </ul>
<b>Typ badania</b>	<p>Zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [2] do analizy głównej (efektywności eksperymentalnej) zostaną włączone badania pierwotne z najwyższego poziomu wiarygodności według klasyfikacji doniesień naukowych. W pierwszej kolejności do analizy zostaną włączone randomizowane badania kliniczne* przeprowadzone w schemacie grup równoległych, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.</p> <p>Analiza efektywności praktycznej (skuteczności i bezpieczeństwa) zostanie oparta na badaniach pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej (obserwacyjnych, postmarketingowych, rejestrów) oceniające szczepionkę Infanrix hexa podawaną w schemacie 3+1.</p> <p>W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dane z następujących źródeł: ChPL, informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLWMIpB i FDA oraz badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające istotne informacje dla oceny bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa (np. opublikowane badania obserwacyjne/ interwencyjne bez grupy kontrolnej, <i>case report/case series</i>).</p>

\* W przypadku badań, w których oceniana będzie immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji dopuszcza się przedstawienie wyników wyłącznie dla grupy stanowiącej przedmiot oceny tj.: Infanrix hexa + w/w koadministracja;

## 9. ZAŁĄCZNIK

### 9.1. Zestawienie szczepionek aktualnie zarejestrowanych w Polsce

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie nazw handlowych szczepionek zarejestrowanych w Polsce [125] na podstawie danych zamieszczonych na stronie NIZP-PZH.

Tabela 29 Zestawienie szczepionek dostępnych na rynku w Polsce [125]

Choroba zakaźna	Typ szczepionki	Nazwa handlowa
<b>Błonica</b>	monowalentna	d – szczepionka błonicza, adsorbowana D – szczepionka błonicza, adsorbowana
	2w1	Clodivac (Td) DT: szczepionka błoniczno-tężcowa, adsorbowana
	3w1	DTP: szczepionka błoniczno-tężcowo-krztuścowa, adsorbowana Adacel (Tdap) Boostrix (Tdap) Infanrix DTPa Tdap Szczepionka SSI Dultavax (Td-IPV)
	4w1	Boostrix Polio (Tdap-IPV) Tetraxim (DTaP-IPV)
	5w1	Infanrix-IPV+Hib (DTaP-IPV-Hib) Pentaxim (DTaP-IPV-Hib)
	6w1	Hexacima (DTaP-IPV-Hib-wzw B) Infanrix Hexa (DTaP-IPV-Hib-wzw B)
	<b>Tężec</b>	monowalentna
2w1		Clodivac (Td) TyT – szczepionka durowo-tężcowa
3w1		DTP: szczepionka błoniczno-tężcowo-krztuścowa, adsorbowana Adacel (Tdap) Boostrix (Tdap) Infanrix DTPa (DTaP) Tdap Szczepionka SSI Dultavax (Td-IPV, składnik tężca + składniki błonicy + polio)
4w1		Boostrix Polio (Tdap-IPV) Tetraxim (Tdap-IPV)
5w1		Infanrix-IPV+Hib (DTaP-IPV-Hib) Pentaxim (DTaP-IPV-Hib)
6w1		Hexacima (DTaP-IPV-Hib-wzwB) Infanrix Hexa (DTaP-IPV-Hib-wzwB)
<b>Krztusiec</b>		3w1
	4w1	Boostrix Polio (Tdap-IPV) Tetraxim (Tdap-IPV)
	5w1	Infanrix-IPV+Hib (DTaP-IPV-Hib) Pentaxim (DTaP-IPV-Hib)
	6w1	Hexacima (DTaP-IPV-Hib-wzwB) Infanrix Hexa (DTaP-IPV-Hib-wzwB)
<b>Poliomyelitis</b>	monowalentna	Imovax Polio
	2w1	Dultavax (składnik błonicy + składnik tężcowy + polio)
	4w1	Tetraxim (Tdap-IPV)



		Boostrix Polio (Tdap-IPV)
	5w1	Infanrix-IPV+Hib (DTaP-IPV-Hib) Pentaxim (DTaP-IPV-Hib)
	6w1	Hexacima (DTaP-IPV-Hib-wzw B) Infanrix Hexa (DTaP-IPV-Hib-wzw B)
<b>Hib</b>	monowalentna	Act HIB Hiberix
	5w1	Infanrix-IPV+Hib (DTaP-IPV-Hib) Pentaxim (DTaP-IPV-Hib)
	6w1	Hexacima (DTaP-IPV-Hib-wzw B) Infanrix Hexa (DTaP-IPV-Hib-wzw B)
<b>WZW typu B</b>	monowalentna	Enerix B Euvax B Hepavax – Gene TF
	2w1	Twinrix Adult (wzw A + wzw B)

## 9.2. Charakterystyka alternatywnych technologii medycznych

W poniższych tabelach zaprezentowano szczegółowe charakterystyki alternatywnych technologii medycznych.

Tabela 30 Charakterystyka szczepionki Pentaxim [23]

Informacje	Dane na temat produktu Pentaxim
<b>Nazwa handlowa i postać</b>	PENTAXIM, proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), <i>poliomyelitis</i> (inaktywowana) i <i>haemophilus</i> typ b (skoniugowana), adsorbowana. PENTAXIM składa się z mętnej, białawej, jałowej zawiesiny w ampułko-strzykawce i białego proszku w fiolce.
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: bakteryjne i wirusowe szczepionki skojarzone, kod ATC: J07CA06
<b>Skład</b>	1 dawka (0,5 ml) po rekonstytucji, zawiera: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksoid błonicy* (nie mniej niż 30 j.m.^),</li> <li>• Toksoid tężcowy* (nie mniej niż 40 j.m.^),</li> <li>• Antygeny <i>Bordetella pertussis</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ toksoid* (25 mikrogramów),</li> <li>✓ hemaglutynina włókienkowa* (25 mikrogramów),</li> </ul> </li> <li>• Wirus poliomyelitis (inaktywowany) <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ typ 1 (szczep Mahoney) (40 jednostek antygeny D**,§),</li> <li>✓ typ 2 (szczep MEF-1) (8 jednostek antygeny D**,§),</li> <li>✓ typ 3 (szczep Saukett) (32 jednostki antygeny D**,§),</li> </ul> </li> <li>• Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b 10 mikrogramów skoniugowany z toksoidem tężcowym 18-30 mikrogramów.</li> </ul> PENTAXIM może zawierać śladowe ilości glutaraldehydu, neomycyny, streptomycyny i polimiksyny B.
<b>Dawkowanie</b>	Szczepienie pierwotne: 3 wstrzyknięcia podane w odstępach 1 do 2 miesięcy. Szczepienie uzupełniające: 1 wstrzyknięcie po roku po szczepieniu pierwotnym, tj. zwykle pomiędzy 16 a 18 miesiącem życia.
<b>Droga podania</b>	Podawać domięśniowo (im.). Zaleca się podawanie w środkową część przednio-bocznej części uda u niemowląt a w mięsień naramienny u dzieci.
<b>Wskazania do stosowania</b>	Ta szczepionka jest stosowana w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi i poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nągłośni i inne), <ul style="list-style-type: none"> <li>• w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia.</li> </ul> <p>Ta szczepionka nie zapobiega zakażeniom wywołanym przez inne typy <i>Haemophilus influenzae</i> ani zapaleniom opon mózgowo-rdzeniowych wywołanym przez inne drobnoustroje.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ na którąkolwiek z substancji czynnych szczepionki PENTAXIM,</li> <li>✓ na którąkolwiek z substancji pomocniczych,</li> <li>✓ na glutaraldehyd, neomycynę, streptomycynę i polimiksynę B (stosowane w procesie produkcji i które mogą być obecne w ilościach śladowych),</li> <li>✓ na szczepionki przeciw krztuścowi (bezkomórkowe lub pełnokomórkowe);</li> </ul> </li> <li>Zagrażająca życiu reakcja po poprzednim podaniu szczepionki lub innej szczepionki zawierającej takie same substancje;</li> <li>Gorączka lub ostra choroba, w tych przypadkach szczepienie musi być przełożone;</li> <li>Postępująca encefalopatia;</li> <li>Encefalopatia w ciągu siedmiu dni po podaniu poprzedniej dawki jakiegokolwiek szczepionki zawierającej antygeny krztuśca (bezkomórkowej lub pełnokomórkowej).</li> </ul>
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Sanofi Pasteur

\*Adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym 0,3 miligrama Al<sup>3+</sup>; <sup>†</sup>Średnia wartość; <sup>††</sup>Dolna granica przedziału ufności (p=0,95); <sup>\*\*</sup>lub ekwiwalent tej ilości antygeny określony za pomocą odpowiednich metod immunochemicznych; <sup>‡</sup>produkowane w komórkach Vero

Tabela 31 Charakterystyka szczepionki Infanrix-IPV+Hib [24]

Informacje	Dane na temat produktu Infanrix-IPV+Hib
<b>Nazwa handlowa i postać</b>	<p>INFANRIX-IPV+Hib, proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań</p> <p>Szczepionka przeciw błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (bezkomórkowa, złożona) (Pa), <i>poliomyelitis</i> (inaktywowana) (IPV) i <i>haemophilus</i> typ b (Hib) (skoniugowana), adsorbowana.</p> <p>Liofilizowany składnik <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib) ma postać białego proszku. Zawiesina (DTPa-IPV) zawierająca toksoid błonicy, toksoid tężcowy, antygeny krztuścowe i inaktywowany poliovirus jest białą, mętną zawiesiną.</p>
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	<p>Grupa farmakoterapeutyczna: skojarzona szczepionka bakteryjno-wirusowa; błonica-<i>Haemophilus influenzae</i> B-krztusiec-poliomyelitis-tężec, kod ATC J07CA06</p>
<b>Skład</b>	<p>1 dawka szczepionki (0,5 ml) po rekonstytucji zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Toksoid błonicy* (nie mniej niż 30 j.m.),</li> <li>Toksoid tężcowy* (nie mniej niż 40 j.m.),</li> <li>Antygeny <i>Bordetella pertussis</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Toksoid krztuścowy (PT)* (25 mikrogramów),</li> <li>✓ Hemaglutynina włókienkowa (FHA)* (25 mikrogramów),</li> <li>✓ Pertaktyna (PRN)* (8 mikrogramów),</li> </ul> </li> <li>Poliowirus (inaktywowany) (IPV): <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ typ 1 (szczep Mahoney)<sup>^</sup> (40 jednostek antygeny D),</li> <li>✓ typ 2 (szczep MEF-1)<sup>^</sup> (8 jednostek antygeny D),</li> <li>✓ typ 3 (szczep Saukett)<sup>^</sup> (32 jednostki antygeny D),</li> </ul> </li> <li>Polisacharyd <i>Haemophilus typ b</i> (10 mikrogramów) (fosforan polirybozorybitolu) (PRP) związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym (około 25 mikrogramów).</li> </ul>
<b>Dawkowanie</b>	<p>Szczepienie podstawowe: Cykl szczepienia pierwotnego składa się z trzech dawek podanych w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia i może być rozpoczęty w drugim miesiącu życia. Należy przestrzegać odstępów co najmniej jednomiesięcznych pomiędzy poszczególnymi dawkami.</p> <p>W drugim roku życia zaleca się podanie dawki uzupełniającej.</p>

<b>Droga podania</b>	Szczepionka INFANRIX-IPV+Hib powinna być podawana głęboko domięśniowo, w przednio-boczną część uda. Zaleca się, aby każda kolejna dawka była podawana w inne miejsce. Szczepionka INFANRIX-IPV+Hib powinna być ostrożnie stosowana u pacjentów z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia ze względu na ryzyko krwawienia po podaniu domięśniowym. U tych pacjentów zaleca się zastosowanie ucisku w miejscu wstrzyknięcia (bez rozmasowania) przez co najmniej 2 minuty.
<b>Wskazania do stosowania</b>	Szczepionka INFANRIX-IPV+Hib jest wskazana do czynnego uodporniania dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b. Szczepionka INFANRIX-IPV+Hib 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.
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz na neomycynę, polimiksynę i polisorbat 80 (substancje występujące w szczepionce w ilościach śladowych);</li> <li>Szczepionka INFANRIX-IPV+Hib jest przeciwwskazana u osób, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości po wcześniejszym podaniu szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio (inaktywowanej) lub Hib;</li> <li>Szczepionka INFANRIX-IPV+Hib jest przeciwwskazana u dzieci ze stwierdzoną encefalopatią o nieznannej etiologii, która wystąpiła w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki zawierającej antygeny krztuśca;</li> <li>Tak jak w przypadku innych szczepionek, podanie szczepionki INFANRIX-IPV+Hib powinno być odroczone u dzieci znajdujących się w okresie ostrych i ciężkich chorób przebiegających z gorączką. Łagodna infekcja nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki.</li> </ul>
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	GlaxoSmithKline Biologicals S.A.

\*Adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym 0,5 miligramu Al<sup>3+</sup>; ^namnażany w hodowli komórkowej VERO

Tabela 32 Charakterystyka szczepionki Hexacima [25]

Informacje	Dane na temat produktu Hexacima
<b>Nazwa handlowa i postać</b>	Hexacima, zawiesina do wstrzykiwań. Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), <i>poliomyelitis</i> (inaktywowana) i <i>haemophilus</i> typ b, (skoniugowana), adsorbowana. Szczepionka Hexacima jest białawą, mętną zawiesiną.
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki, bakteryjne i wirusowe szczepionki skojarzone; kod ATC: J07CA09
<b>Skład</b>	<p>Jedna dawka* (0,5 ml) zawiera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Toksoid błonicy (nie mniej niż 20 j.m.<sup>^</sup>),</li> <li>Toksoid tężcowy (nie mniej niż 40 j.m.<sup>^, #</sup>),</li> <li>Antygeny <i>Bordetella pertussis</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Toksoid krztuścowy (25 mikrogramów),</li> <li>✓ Hemaglutynina włókienkowa (25 mikrogramów),</li> </ul> </li> <li>Wirus poliomyelitis (inaktywowany)**: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Typ 1 (Mahoney) (40 jednostek antygeny D<sup>^^</sup>),</li> <li>✓ Typ 2 (MEF-1) (8 jednostek antygeny D<sup>^^</sup>),</li> <li>✓ Typ 3 (Saukett) (32 jednostki antygeny D5<sup>^^</sup>),</li> </ul> </li> <li>Antygen powierzchniowy wirusa wzv B<sup>&amp;</sup> (10 mikrogramów);</li> <li>Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (12 mikrogramów) (fosforan polirybozylorybitolu) skoniugowany z białkiem tężcowym (22-36 mikrogramów).</li> </ul> <p>Szczepionka może zawierać śladowe ilości substancji używanych podczas procesu wytwarzania: glutaraldehydu, formaldehydu, neomycyny, streptomycyny i polimiksyny B.</p>

<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Szczepienie pierwotne</u>: 2 dawki (do podawania w odstępach co najmniej 8 tygodni) lub 3 dawki (do podawania w odstępach co najmniej 4 tygodni) zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.</p> <p><u>Szczepienie uzupełniające</u>: Po 2-dawkowym szczepieniu pierwotnym szczepionką Hexacima musi być podana dawka uzupełniająca. Po 3-dawkowym szczepieniu pierwotnym szczepionką Hexacima powinna być podana dawka uzupełniająca. Dawki uzupełniające powinny być podane co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego oraz zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Co najmniej jedna dawka szczepionki przeciw Hib musi być podana.</p>
<b>Droga podania</b>	<p>Szczepienie należy wykonać poprzez wstrzyknięcie domięśniowe (im.). Zalecanymi miejscami wstrzyknięcia są przednio-boczna powierzchnia uda (miejsce preferowane) lub mięsień naramienny u dzieci w starszym wieku (możliwe od 15. miesiąca życia).</p>
<b>Wskazania do stosowania</b>	<p>Szczepionka Hexacima (DTaP-IPV-HB-Hib) jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib). Szczepionka ta powinna być stosowana zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reakcja anafilaktyczna po poprzednim podaniu szczepionki Hexacima,</li> <li>• Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na śladowe pozostałości z procesu wytwarzania (glutaraldehyd, formaldehyd, neomycyna, streptomycyna i polimiksyna B), lub na jakąkolwiek szczepionkę przeciw krztuścowi, bądź na uprzednio podaną szczepionkę Hexacima lub szczepionkę zawierającą te same substancje czynne lub pomocnicze,</li> <li>• Szczepienie szczepionką Hexacima jest przeciwwskazane u osób, u których wystąpiła encefalopatia o nieznannej etiologii w ciągu 7 dni po wcześniejszym szczepieniu szczepionką zawierającą antygeny krztuśca (pełnokomórkową lub acelularną). W takich przypadkach należy przerwać szczepienie przeciw krztuścowi i kontynuować schemat szczepienia szczepionkami przeciw błonicy i tężcowi, wzw B, poliomyelitis oraz Hib,</li> <li>• Szczepionka przeciw krztuścowi nie powinna być podana osobom z niekontrolowanymi zaburzeniami neurologicznymi lub niekontrolowaną padaczką do czasu ustalenia sposobu leczenia, ustabilizowania się stanu zdrowia oraz gdy korzyści przeważają nad ryzykiem.</li> </ul>
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Sanofi Pasteur

\*Adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym (0,6 mg Al<sup>3+</sup>); <sup>†</sup>Dolna granica przedziału ufności (p= 0,95); <sup>‡</sup>Lub ekwiwalent aktywności określony za pomocą oceny immunogenności; <sup>§</sup>Namnożony w komórkach Vero; <sup>¶</sup>Lub ekwiwalent tej ilości antygeny określony za pomocą odpowiedniej metody immunochemicznej; <sup>®</sup>Wytwarzany w komórkach drożdży *Hansenula polymorpha* metodą rekombinacji DNA

## 10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) <http://www.aotm.gov.pl>
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
3. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4330.12.2020: Wniosek o objęcie refundacją szczepionki Hexacima (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i haemophilus typ b) we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (Hib).
4. AIFA (*Italian Medicines Agency*) <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/farmaco> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
5. [Redacted]
6. Anderson E.J., Daugherty M.A., Pickering L.K. Protecting the community through child vaccination. *Clinical Infectious Diseases*, 2018; XX (00): 1-8.
7. Austria – Kalendarz Szczepień 2021; <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
8. AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*). <http://www.awmsg.org/> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
9. Baldo V, Bonanni P, Castro M, Gabutti G, Franco E, Marchetti F, Prato R, Vitale F. Combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-heamophilus influenzae type b vaccine – Infanrix hexa, Twelve years of experience in Italy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. January 2014;10:129-137.
10. Belgia – Kalendarz Szczepień; <https://www.zorg-en-gezondheid.be/basisvaccinatieschema/> [data ostatniego dostępu: 14.01.2021]
11. Bernatowska E. Szczepionki wysokoskojarzone – nowy plan strategiczny dla szczepień obowiązkowych w Programie Szczepień Ochronnych. *Standardy medyczne* 2001, t.8, 895-908.
12. Błonica. *Interna Szczeklika* 2017; *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2017; s. 674-677.
13. Błonica. *Medycyna Praktyczna*. <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.24>. [data ostatniego dostępu: 11.01.2021]
14. Błonica. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/blonica/> [data ostatniego dostępu: 11.01.2021]
15. Braczkowska B., Kowalska M., Braczkowski R., Barański K. Determinants of vaccine hesitancy. *Przegląd Epidemiologiczny* 2017; 71 (2): 227-236.
16. Bułgaria – Kalendarz Szczepień 2018; [https://www.ncipd.org/index.php?option=com\\_k2&view=item&id=203:national-immunization-and-consultative-center&lang=en](https://www.ncipd.org/index.php?option=com_k2&view=item&id=203:national-immunization-and-consultative-center&lang=en) [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
17. CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) <http://www.cadth.ca/> [data ostatniego dostępu: 14.01.2021]
18. Canadian Immunization Guide: Part 1 – Key Immunization Information. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-13-recommended-immunization-schedules.html> [data ostatniego dostępu: 12.01.2021]
19. CBIP/BCFI (Belgia) <http://www.cbip.be/fr/chapters> [data ostatniego dostępu: 11.01.2021]
20. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14760584.2020.1800458> Chaplin S. Infanrix hexa: a hexavalent vaccine for infant immunisation. *Prescriber* April 2018.
21. Charakterystyka Produktu Leczniczego Bexsero. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bexsero-epar-product-information_pl.pdf) [data ostatniego dostępu: 11.01.2021].
22. Charakterystyka produktu Leczniczego Infanrix hexa [data ostatniego dostępu: 11.01.2021].
23. Charakterystyka produktu leczniczego Pentaxim [data ostatniego dostępu: 13.01.2021].
24. Charakterystyka produktu leczniczego Infanrix-IPV+Hib [data ostatniego dostępu: 13.01.2021].
25. Charakterystyka produktu leczniczego Hexacima [data ostatniego dostępu: 13.01.2021].

26. Chorwacja – Kalendarz Szczepień 2020-2021;  
[https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/DownloadsImpfkalender/Impfkalender\\_Kroatisch.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/DownloadsImpfkalender/Impfkalender_Kroatisch.pdf?__blob=publicationFile),  
[https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/01/Provedbeni-program\\_obvezno-cijepljenje-2020.-Program-1.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2020/01/Provedbeni-program_obvezno-cijepljenje-2020.-Program-1.pdf) [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
27. Cypr – Kalendarz Szczepień 2012;  
[https://www.moh.gov.cy/moh/moh.nsf/All/54D2487EB7E56075C2257AFB00469C87/\\$file/Immunization%20Schedule\\_2012\\_EN.xls.pdf](https://www.moh.gov.cy/moh/moh.nsf/All/54D2487EB7E56075C2257AFB00469C87/$file/Immunization%20Schedule_2012_EN.xls.pdf) [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
28. Czajka H. Podawanie szczepionek 6-składnikowych z innymi szczepionkami podczas tej samej wizyty; *Medycyna Praktyczna*. 2016.  
[http://www.mp.pl/szczepienia/ekspert/szczepionki\\_wysoce\\_skojarzone\\_ekspert/104643,podawanie-szczepionek-6-skladnikowych-z-innymi-szczepionkami-podczas-tej-samej-wizyty](http://www.mp.pl/szczepienia/ekspert/szczepionki_wysoce_skojarzone_ekspert/104643,podawanie-szczepionek-6-skladnikowych-z-innymi-szczepionkami-podczas-tej-samej-wizyty) [data ostatniego dostępu: 11.01.2021]
29. Czechy – Kalendarz Szczepień 2020;  
[http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Ockovani/ockovaci\\_kalendar\\_pro\\_deti\\_2020\\_05\\_01\\_def.pdf](http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Ockovani/ockovaci_kalendar_pro_deti_2020_05_01_def.pdf) [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
30. Czepiel J, Biesiada G, Lisak-Gurba K, Gawrecka A. Zachorowanie na tężec w regionie Polski Południowej w latach 2000-2010. *Gerontologia Polska*. 2012;20(3):91-94.  
[REDACTED]
33. Dania – Kalendarz Szczepień 2019; <https://en.ssi.dk/vaccination/the-danish-childhood-vaccination-programme>  
<https://www.ssi.dk/vaccinationer/boernevaccination/intervaller-og-tilpasning-til-programmet/interval-mellem-vaccinationer> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
34. DMA (*Danish Medicines Agency*) (Dania). <http://www.medicinpriser.dk/> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021].
35. Dolhain J, Janssens W, Mesaros N, Hanssens L, Fierens F. Hexavalent vaccines: increasing options for policy-makers and providers. A review of the data supporting interchangeability (substitution with vaccines containing fewer antigens) and mixed schedules from the same manufacturer. *Expert Rev Vaccines*. 2018 Jun;17(6):513-524.
36. Dolhain, J., Janssens, W., Dindore, V. and Mihalyi, A. Infant vaccine co-administration: review of 18 years of experience with GSK's hexavalent vaccine co-administered with routine childhood vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2020. 19(5):419-443.
37. Dowling D, Levy O. Pediatric vaccine adjuvants. *Components of the modern vaccinologist's toolbox*; *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2015;34(12):1395-1398.  
<http://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/przegladowe/139685,adiuwanty-w-szczepionkach-stosowanych-u-dzieci> [data ostatniego dostępu: 11.01.2021]
38. ECDC; Surveillance Atlas of Infectious Diseases, <https://ecdc.europa.eu/en/all-topics> [data ostatniego dostępu: 14.01.2021]
39. EMA, press office, Questions and Answers on the suspension of Hexavac, Londyn, Wrzesień 2005, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/12/WC500017700.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500017700.pdf) [data ostatniego dostępu: 11.01.2021]
40. Esposito S, Tagliabue C, Bosis S, Ierardi V, Gambio M, Principi N. Hexavalent vaccines for immunization in peadiatric age. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 (suppl 5);76-85.
41. Estonia – Kalendarz Szczepień; [https://www.riigitcataja.ee/aktilisa/1070/3201/7018/SOM\\_m9\\_lisa.pdf#](https://www.riigitcataja.ee/aktilisa/1070/3201/7018/SOM_m9_lisa.pdf#),  
<https://www.vaktsineeri.ee/et/haigused-ja-vaktsiinid/vaktsineerimine-eeestis/riiklik-immuniseerimiskava>,  
<https://www.vaktsineeri.ee/et/vaktsineerimiskalender> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
42. Finlandia – Kalendarz Szczepień 2020; <https://thl.fi/fi/web/rokottaminen/eri-ryhmien-rokotukset/lasten-ja-nuorten-rokotusohjelma>;  
<https://thl.fi/en/web/infectious-diseases-and-vaccinations/information-about-vaccinations/vaccination-programme-for-children-and-adults#children> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
43. Fiutak A. Odpowiedzialność przedstawiciela ustawowego za niewykonanie szczepienia obowiązkowego. *MW* 9/2017.
44. Francja – Kalendarz Szczepień 2020; [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier\\_vaccinal\\_29juin20.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_29juin20.pdf) [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
45. Gatchalian S, Bravo L, Cardona-Carlos J, Espos R, Fortunato T, Hernandez-Tanueco V, Book-Montellano M, Reyes M, Woo J, Sim D, Bock HL, Jacquet JM. A hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine administered to Filipino infants at 6,

- 10 and 14 weeks and 12-15 months of age; importance of the birth dose of HBV. *The Philippine Journal of Pediatrics*. 2007 Jul-Sep;56(3):153-160.
46. Gaudelus J, Vié le Sage F, Dufour V, Lert F, Texier N, Pouriel M, Tehard B, Bréart G. Public health impact of *Infanrix hexa*<sup>TM</sup> (DTPa-HBV-IPV/Hib) reimbursement: A study programme in France. Part 1: Evolution of hepatitis B vaccine coverage rates in infants aged less than 27 months, in the general population – the PopCorn study. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2016 Feb;64(1):23-32.
47. Główny Urząd Statystyczny (GUS), Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2015 - 2050: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2015-2050,8,1.html> [data ostatniego dostępu: 12.01.2021]
48. Główny Urząd Statystyczny (GUS), Rocznik Demograficzny 2020: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/> [data ostatniego dostępu: 12.01.2021]
49. Główny Urząd Statystyczny (GUS). Sytuacja demograficzna Polski do 2017 roku. Urodzenia i dzietność: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/sytuacja-demograficzna-polski-do-2017-roku-urodzenia-i-dzietnosc,33,1.html> [data ostatniego dostępu: 12.01.2021]
50. Główny Urząd Statystyczny (GUS). Tablice trwania życia 1990-2019, <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [data ostatniego dostępu: 12.01.2021]
51. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Rocznik Demograficzny 2020: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/roczniki-statystyczne/roczniki-statystyczne/rocznik-demograficzny-2020,3,14.html> [data ostatniego dostępu: 12.01.2021]
52. Government of Canada (*Drug Product Database online query*) <https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info.do?lang=en&code=73878> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
53. Granowska J. Kontrowersje wokół szczepień obowiązkowych. Kancelaria Senatu. Biuro Analiz, Dokumentacji i korespondencji. Zespół Analiz i Opracowań Tematycznych. Marzec 2018.
54. Grecja – Kalendarz Szczepień 2020; <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/emboliasmoi/ethniko-programma-emboliasmwn-epe-paidiwn-kai-efhbwn/7246-programma-emboliasmwn-paidiwn-efhbwn-2020?fdl=17078> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
55. Grzesiowski P. System szczepień w Polsce na tle współczesnych przesądów. Szkoła Zdrowia Publicznego CMKP. Poradnia Konsultacyjna Szczepień Centrum Medyczne „Żelazna” Centrum Medycyny Zapobiegawczej i Rehabilitacji. Warszawa 17.09.2018r.
56. Guideline on clinical evaluation of vaccine [draft 26 April 2018]. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2018/04/WC500248095.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2018/04/WC500248095.pdf) [data ostatniego dostępu: 11.01.2021]
57. HAS (*Haute Autorite de Sante*) <https://www.has-sante.fr/> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
58. HAS. Rekomendacja *Infanrix hexa*. 5 Wrzesień 2018. [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16566\\_INFANRIX\\_HEXA\\_PIS\\_RI\\_Avis2\\_CT16566.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16566_INFANRIX_HEXA_PIS_RI_Avis2_CT16566.pdf) [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
59. Hepatitis B vaccines: WHO position paper. July 2017. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255841/WER9227.pdf?sequence=1> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
60. Hiszpania – Kalendarz Szczepień 2021; <https://vacunasaep.org/printpdf/documentos/manual/cap-7> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
61. Holandia – Kalendarz Szczepień 2019; <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/sites/default/files/2019-12/RVP%20infographic%20vaccinatieschema%20NL%202020.pdf>, <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/vaccinaties> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
62. Hull BP, McIntyre PB. Timeliness of childhood immunisation in Australia. *Vaccine*. 2006;24:4403–4408.
63. Huu TN, Toan NT, Tuan HM, Viet HL, Le Thanh Binh P, Yu TW, Shafi F, Habib A, Borys D. Safety and reactogenicity of primary vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine in Vietnamese infants: a randomised, controlled trial. *BMC Infect Dis*. 21;13:95. doi: 10.1186/1471-2334-13-95.
64. Immunoprofilaktyka chorób zakaźnych u dorosłych. *Interna Szczeklika 2017*; *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2017; s. 2467-2482.
65. IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) - <https://www.iqwig.de/> [data ostatniego dostępu: 11.01.2021]
66. Irlandia – Kalendarz Szczepień 2020; <https://www.hse.ie/eng/health/immunisation/pubinfo/pcischedule/> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]

67. Islandia – Kalendarz Szczepień 2015; <https://www.landlaeknir.is/english/childhood-vaccination-programme/> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
68. Jackowska T. Stanowisko konsultanta krajowego w dziedzinie pediatrii dotyczące propozycji zmian w Programie Szczepień Ochronnych w 2019 roku. <https://ptp.edu.pl/dokumenty/Stnowisko%20KK-PSO.pdf> [data ostatniego dostępu: 12.01.2021]
69. Kalies H, Grote V, Verstraeten T, Hessel L, Schmitt HJ, von Kries R. The use of combination vaccines has improved timeliness of vaccination in children. *Pediatric Infectious Diseases Journal*. 2006;25;507-512.
70. KELA (Finlandia) <https://www.kela.fi/web/en> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
71. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, Siegrist CA, Zepp F. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr*. 2008 May;152(5):655-60, 660.e1
72. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 13 marca 2015 r, w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2015; Warszawa, dnia 13 marca 2015r.
73. Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2015 r, w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2016; Warszawa, dnia 19 października 2015r.
74. Program Szczepień Ochronnych na rok 2021. Załącznik do komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 22 grudnia 2020 r. (poz. 117); <https://www.gov.pl/web/gis/program-szczepien-ochronnych-2021--nowelizacja> (ostatni dostęp 29.01.2021)
75. Koperny M, Bała M, Bandała K, Seweryn M, Żak J. Analiza występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych w Polsce w latach 2003-2012; *Probl Hig Epidemiol* 2014, 95(3): 609-615. <http://www.phie.pl/pdf/phe-2014/phe-2014-3-609.pdf> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
76. Koslap-Petraco M. Judelsohn R. Societal Impact of Combination Vaccines: Experiences of Physicians, Nurses, and Parents. *J Pediatr Health Care*. 2008;22;300-309.
77. Krztusiec. Interna Szczeklika 2017. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2017; s. 679-681.
78. Kuchar E. Niepożądane odczyny poszczepienne. <http://choroby-zakazne.mp.pl/szczepienia/158389,niepozadane-odczyny-poszczepienne> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
79. Kuchar E. Polio; dostęp: <https://choroby-zakazne.mp.pl/choroby/zakazenia-wirusowe/160603,polio>; [data ostatniego dostępu: 12.01.2021]
80. Kuryk Ł, Wieczorek M, Litwińska B. Polio – Zagadkowy wirus. *Post Mikrobiol*. 2013;52(2);143-152.
81. Lalwani SK, Agarkhedkar S, Sundaram B, Mahantashetti NS, Malshe N, Agarkhedkar S, Van Der Meeren O, Mehta S, Karkada N, Han HH, Mesaros N. Immunogenicity and safety of 3-dose primary vaccination with combined DTPa-HBV-IPV/Hib in Indian infants. *Human Vaccines&Immunotherapeutics* 2017;13(1):120-127
82. Liberski P, Smoleń J, Wąsik T, Sikorska B. Zapalenie rogów przednich rdzenia (*poliomyelitis*, choroba Heinego-Medina). *Aktualn Neurol*. 2007;7(2);115-118.
83. Liechtenstein – Kalendarz Szczepień 2019; <https://www.infovac.ch/docs/public/fs/plan-de-vaccination-2019.pdf> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
84. Lim FS, Han HH, Jacquet JM, Bock HL. Primary vaccination of infants against hepatitis B can be completed using a combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated *poliomyelitis*-*Haemophilus influenzae* type B vaccine. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36(10):801–806.
85. Litwa – Kalendarz Szczepień 2018; [https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/c7bf0da1ab8f11e8aa33fe8f0fea665f?jfwid=11dyheh70k/LR+sveikatos+apsaugos+ministro+2018\\_08\\_29+%C4%AFsakymas+Nr.V\\_955.pdf](https://e-seimas.lrs.lt/portal/legalAct/lt/TAD/c7bf0da1ab8f11e8aa33fe8f0fea665f?jfwid=11dyheh70k/LR+sveikatos+apsaugos+ministro+2018_08_29+%C4%AFsakymas+Nr.V_955.pdf) [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
86. Luksemburg – Kalendarz Szczepień 2019; <http://sante.public.lu/fr/prevention/vaccination/calendrier-vaccinal/index.html>, <https://sante.public.lu/fr/prevention/vaccination/calendrier-vaccinal/calendrier-vaccinal-valable-depuis-janvier-2019.pdf> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
87. Łotwa – Kalendarz Szczepień 2020; <https://likumi.lv/doc.php?id=11215#piel1> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
88. Malta – Kalendarz Szczepień 2020; <https://deputyprimeminister.gov.mt/en/phc/pchyhi/Pages/National-Immunisation-Schedule.aspx> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
89. Mazurowska-Magdzik W. Szczepionki monowalentne i poliwalentne (skojarzone), wady i zalety ich stosowania. *Przegląd Pediatryczny*. 2001;31(2);103-106.
90. Medicijnkosten (Holandia) <https://www.medicijnkosten.nl/zoeken?trefwoord=infanrix%20hexa> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]



91. Ministerio de Sanidad y Política Social (Hiszpania): <https://www.msbs.gob.es/buscador/iniciar.do> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
92. Możliwości realizacji Programu Szczepień Ochronnych 2018. [http://www.szczepienia.pl/app/views/main/materials/display/Realizacja\\_Programu\\_Szczepien.pdf](http://www.szczepienia.pl/app/views/main/materials/display/Realizacja_Programu_Szczepien.pdf) [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
93. Mrozińska M, Poszwińska B. *Haemophilus influenzae* typu b – epidemiologia, klinika, profilaktyka. *Przew Lek.* 2002;5(10):63-70.
94. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny; Pracownia Monitorowania i Analizy Sytuacji Epidemiologicznej; [http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index\\_p.html](http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html) [data ostatniego dostępu: 14.01.2021]
95. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego, <https://szczepienia.pzh.gov.pl/faq/jaka-jest-liczba-uchylen-szczepien-obowiazkowych/> data ostatniego dostępu: 14.01.2021]
96. National Immunisation Program Schedule. Australia. 1 July 2020. <https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/09/national-immunisation-program-schedule-for-all-people.pdf> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
97. NHS 2020; The routine immunisation schedule from June 2020. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/899423/PHE\\_Complete\\_Immunisation\\_Schedule\\_Jun2020\\_05.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/899423/PHE_Complete_Immunisation_Schedule_Jun2020_05.pdf) [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
98. NHS Business Services Authority, NHS Prescription Services: National Health Service Drug Tariff for England and Wales (Wielka Brytania/Walia) <http://www.drugtariff.nhs.uk/#/00371022-DD/DD00370381/Part%20VIII%20products%20D> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
99. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) <http://www.nice.org.uk/> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
100. Niemcy – Kalendarz Szczepień STIKO, 2020/2021; [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Impfkalender/Impfkalender\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Impfkalender/Impfkalender_node.html) [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
101. Norwegia – Kalendarz Szczepień; <https://www.fhi.no/en/id/vaccines/childhood-immunisation-programme/vaccines-in-CIP/Vaccine-against-diphtheria-tetanus-pertussis-poliomyelitis-Hib-infection-hepatitisB/> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
102. Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, Rodríguez-Tenreiro Sánchez C, Martínón-Torres F. New perspectives for hexavalent vaccines. *Vaccine.* 2017 Jul 1. pii: S0264-410X(17)30860-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.06.063.
103. ODDB (*Open Drug Database*) (Niemiecka część Szwajcarii) <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
104. Ostre wirusowe zapalenie wątroby typu B. *Interna Szczeklika* 2018. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2018: 1133-1136.
105. Bayliss J., Nissen M., Prakash D., Richmond P., Oh K-B. & Nolan Y. Control of vaccine preventable diseases in Australian infants: reviewing a decade of experience with DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine *Human Vaccines & Immunotherapeutics* ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32573398/> [data ostatniego dostępu: 29.01.2021]
106. Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia (ZPEPSO) 2018r. Ochronnych Wprowadzenie szczepionek wysoko skojarzonych 5- lub 6-walentnych, lub szczepionek DTaP do obowiązkowego Programu Szczepień (PSO). Analiza przypadków/*Pediatrics*. 2/2018; <http://www.owptp.pl/wp-content/uploads/2018/07/Propozycja-ZPEPSO.pdf> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
107. PHARMAC (Nowa Zelandia). <http://www.pharmac.govt.nz/> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
108. PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) (Nowa Zelandia) <https://www.pharmac.govt.nz/wwwtrs/ScheduleOnline.php?osq=infanrix> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
109. PHARMAC. Changes to the National Immunisation Schedule. 10 marca 2014. <http://www.pharmac.govt.nz/assets/notification-2014-03-10-nis.pdf> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
110. Pichichero ME, Blatter MM, Reisinger KS, Harrison CJ, Johnson CE, Steinhoff MC, Senders SD, Rothstein EP, Willems P, Howe BJ. Impact of a birth dose of hepatitis B vaccine on the reactogenicity and immunogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-*Haemophilus influenzae* type b combination vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Sep; 21 (9): 854-9

111. Poliomyelitis; Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/poliomyelitis/2/#o-chorobie> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
112. Portugalia – Kalendarz Szczepień 2020; <https://www.dgs.pt/normas-orientacoes-e-informacoes/normas-e-circulares-normativas/norma-n-0182020-de-27092020-pdf.aspx> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
113. Raport z realizacji szczepień ochronnych Szwecja 2016; <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/9da52ec6af8a4ef8950d1ba4c366e906/lagesrapport-vaccinationsprogram-2017.pdf> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
114. Recommended Child and Adolescents Immunization Schedule for ages 18 years or younger, United States 2020. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf> [data ostatniego dostępu: 12.01.2021]
115. Rogalska M. Zakażenia *Haemophilus influenzae*, Medycyna Praktyczna. <http://choroby-zakazne.mp.pl/choroby/zakazenia-bakteryjne/157573,zakazenia-haemophilus-influenzae> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
116. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 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. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.; <https://dziennikustaw.gov.pl/D2021000007401.pdf>
117. Rumunia – Kalendarz Szczepień; <http://www.cnsbct.ro/index.php/calendarul-national-de-vaccinare> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
118. Schemat immunizacji w Nowej Zelandii 2020 (New Zealand Immunisation Schedule). <http://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/new-zealand-immunisation-schedule> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
119. Słowacja – Kalendarz Szczepień 2020; [https://www.uvzsr.sk/docs/info/ockovanie/Ockovaci\\_kalendar\\_pre\\_pravidelne\\_povinne\\_ockovanie\\_deti\\_a\\_dospelych\\_na\\_rok\\_2020.pdf](https://www.uvzsr.sk/docs/info/ockovanie/Ockovaci_kalendar_pre_pravidelne_povinne_ockovanie_deti_a_dospelych_na_rok_2020.pdf) [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
120. Słowenia – Kalendarz Szczepień 2020, <https://www.nijz.si/sl/v-letu-2020-sprememba-pri-cepljenju-dojenckov> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
121. SMC (*Scottish Medicines Consortium*) <http://www.scottishmedicines.org.uk/> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
122. Solecka M. Eksperti wzywają do zmian w programie szczepień; <https://www.mp.pl/szczepienia/aktualnosci/128232,eksperti-wzywaja-do-zmian-w-programie-szczepien>; [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
123. Strona Ministerstwa Zdrowia <http://www.mz.gov.pl/leki/produkty-lecznicze> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
124. Strona Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny <http://szczepienia.pzh.gov.pl/> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
125. Strona Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny <https://szczepienia.pzh.gov.pl/dla-lekarzy/lista-szczepionek-oraz-chpl-do-pobrania/> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
126. SUKL (*Statni Ustav pro kontrolu leciv*) (Czechy) [https://www.sukl.sk/en/servis/search/searching-on-the-web?page\\_id=411&term=infanrix+hexa](https://www.sukl.sk/en/servis/search/searching-on-the-web?page_id=411&term=infanrix+hexa) [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
127. Summary of WHO Position Papers – Recommended Routine Immunizations for Children. Updated September 2020. <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/who-recommendations-for-routine-immunization---summary-tables> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
128. Szczepienia Ochronne W Polsce w 2016 roku. Raport PZH. [http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2016/Sz\\_2016.pdf](http://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2016/Sz_2016.pdf) [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
129. Szczepionka 6-walentna Hexyon w Danii; <https://www.ssi.dk/Vaccination/De%20enkelte%20vacciner/D/Difteri-Tetanus-Kighoste-Polio-hib-hepatitis%20B-vaccine%20Hexyon.aspx> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
130. Szczepionka pediatryczna 6w1 Hexyon/Hexacima została zarejestrowana w Europie. Informacja prasowa. <http://www.sanofi.pl/pl/pl/layout.jsp?cnt=F5FCF573-C2A8-4F75-8C37-D26C451D0DB5> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
131. Szwajcaria – Kalendarz Szczepień 2019; <https://www.infovac.ch/fr/les-vaccins/par-maladie/diphtherie#vr-diphtherie> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
132. Ślusarczyk J (prof. dr hab. med.; przewodniczący). Aktualne zasady stosowania szczepionek wysoce skojarzonych zawierających komponentę bezkomórkową przeciw krztuścowi (DTPa) u niemowląt i dzieci do 3. roku życia.

- Medycyna Praktyczna, <http://www.mp.pl/pediatrica/artykuly-wytyczne/wytyczne/60498,aktualne-zasady-stosowania-szczepionek-wysoco-skojarzonych-zawierajacych-komponente-bezkomorkowa-przeciw-krztuscowi-dtpa-uniemowlat-idzieci-do3roku-zycia> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
133. Ślusarczyk J, Stryjewska I. Sześciowalentna pediatryczna szczepionka skojarzona Infanrix hexa – 10 lat stosowania w Polsce. *Zakażenia*, 1/2014; 1-14.
134. Tęžec. *Interna Szczeklika* 2017. Medycyna Praktyczna, Kraków 2017; s. 2388-2390.
135. TLV (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) (Szwecja) <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
136. Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2020 r. <http://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/urz%C4%99dowy-wykaz-produkt%C3%B3w-leczniczych> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
137. Vaccine Scheduler – Hepatitis B: Recommended vaccinations; <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=6&SelectedCountryIdByDisease=-1>; [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
138. Vie la Sage F, Gaudelus J, Lert F, Dufour V, Texier N, Pouriel M, Schück S, Tehard B, Bréart G. Public health impact of Infanrix hexa<sup>TM</sup> (DTPa-HBV-IPV/Hib) reimbursement: A study programme in France. Part 2: Evolution of the acceptability of infants' vaccination against hepatitis B in general and pediatric practices – the PRALINE study. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2016 Jun; 64(3):185-94.
139. Wawrzyniak A, Moes-Wójtowicz A, Kalicki B, Jung A. Krztusiec – choroba, która nie daje o sobie zapomnieć. *Pediatr Med Rodz* 2012, 8 (4), 335-340.
140. Węgry – Kalendarz Szczepień 2019; <http://www.vacsatc.hu/?Gyermekkori-v%E9d%F5olt%E1sok&pid=24> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
141. Wirusowe Zapalenie Wątroby – Wojewódzka Stacja Sanitarno-Epidemiologiczna w Krakowie. [http://wsse.krakow.pl/strona/attachments/article/277/WZW\\_zalacznik.pdf](http://wsse.krakow.pl/strona/attachments/article/277/WZW_zalacznik.pdf) [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
142. Włochy – Kalendarz Szczepień 2020; <https://www.infovac.ch/docs/public/-main/calendario-vaccinale-2020-tabella-sinottica.pdf> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
143. Wysocki J, Dubiel B, Mrukowicz J. Krztusiec (koklusz). *Interna Szczeklika – Podręcznik chorób wewnętrznych* 2014. <http://www.mp.pl/szczepienia/artykuly/podrecznik/99502,krztusiec-koklusz> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
144. Wysocki J. Czy można w Polsce zrezygnować ze szczepienia noworodków przeciwko WZW B i rozpocząć to szczepienie w 2-3 miesiącu życia?; [https://www.mp.pl/szczepienia/ekspert/wzw\\_typu\\_b\\_ekspert/117571,czy-mozna-w-polsce-zrezygnowac-ze-szczepienia-noworodkow-przeciwko-wzw-typu-b-i-rozpozac-to-szczepienie-w-23-mz](https://www.mp.pl/szczepienia/ekspert/wzw_typu_b_ekspert/117571,czy-mozna-w-polsce-zrezygnowac-ze-szczepienia-noworodkow-przeciwko-wzw-typu-b-i-rozpozac-to-szczepienie-w-23-mz); [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
145. Wysocki J. Szczepienie przeciwko krztuścowi i *Haemophilus influenzae* typu b. <http://www.mp.pl/artykuly/16151> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
146. WZW B. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/wzw-b/> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
147. Zakażenie *Haemophilus influenzae*. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/hib/2/#czym-jest-zakazenie-hib> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]
148. Zeuzem S. Wirusowe zapalenie wątroby typu B – Zagrożenia, zapobieganie i leczenie. *European Liver Patients Association*. 2007.
149. Najwyższa Izba Kontroli. Informacja o wynikach kontroli SYSTEM SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH DZIECI. LKR.410.015.00.2015: <https://www.nik.gov.pl/plik/id,10407,vp,12736.pdf>
150. Punte, I., Verheust, C., Hanssens, L. and Dolhain, J. Safety profile of Infanrix hexa–17 years of GSK's passive post-marketing surveillance. *Expert Review of Vaccines*. 2020. 19(8):771-779.
151. Juszczak J., Mrukowi J. Przewlekłe WZW typu B. *Medycyna Praktyczna* 2020. <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.7.2>. [data ostatniego dostępu: 29.01.2021]
152. Rywczak I., Ściubisz M. Polska. Program Szczepień Ochronnych na 2021 rok. Co nowego w Programie Szczepień Ochronnych na 2021 rok? Cz. I. Szczepienia obowiązkowe i zalecane. *Medycyna Praktyczna* 2021. <https://www.mp.pl/szczepienia/programszczepien/polska/155787,szczepienia-obowiazkowe-i-zalecane> [data ostatniego dostępu: 29.01.2021]
153. Charakterystyka produktu leczniczego Menveo [data ostatniego dostępu: 29.01.2021].

154. Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, Wyniki zakończonych postępowań, <http://www.zpprzymz.pl/index.php> [data ostatniego dostępu: 29.01.2021].
155. PBS (Pharmaceutical Benefits Scheme) <http://www.pbs.gov.au/> [data ostatniego dostępu: 13.01.2021]

## 11. SPIS TABEL

Tabela 1. Etiologia i patogenezę błonicy, tężca, krztuśca, WZW B, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu b.....	13
Tabela 2 Powikłania i rokowania błonicy, tężca, krztuśca, WZW B, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu b.....	16
Tabela 3 Liczba zachorowań i zapadalność na 100 tys. ludności na wybrane choroby zakaźne w Polsce od 01.01.2020 do 31.12.2020 oraz w tym samym okresie w 2019 r.....	18
Tabela 4. Liczba zachorowań na błonicę, tężec, krztusiec, poliomyelitis, zakażenia wywołane Hib oraz WZW typu B w krajach EU/EEA [38].....	19
Tabela 5. Klasyfikacja szczepionek na tzw. żywe i nieżywe [64] .....	21
Tabela 6. Kalendarz szczepień ochronnych na rok 2021, PSO 2021 [74] (źródło: Omówienie Medycyny Praktycznej [152]) .....	23
Tabela 7 Podsumowanie zagranicznych schematów immunizacji uwzględniających uodpornienie dzieci do 2. roku życia przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW B, Hib i polio .....	26
Tabela 8 Liczba urodzeń żywych w latach 2014-2017 oraz prognozowana liczba urodzeń żywych w latach 2018-2023 .....	33
Tabela 9 Rozkład odsetków urodzeń w kolejnych miesiącach roku – dane GUS dla roku 2019.....	33
Tabela 10 Miesięczne i roczne prawdopodobieństwa przeżycia i zgonu dzieci w wieku 0-2 lat .....	34
Tabela 11 Prognozowana liczba dzieci kwalifikująca się do objęcia szczepieniami obowiązkowymi w latach 2022-2023 oraz w bieżącym roku (2021) .....	35
Tabela 12 Odsetek dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z niską masą urodzeniową .....	35
Tabela 13 Prognozowana liczba dzieci z grupy wysokiego ryzyka kwalifikujących się do objęcia szczepieniami obowiązkowymi w latach 2021-2023.....	35
Tabela 14 Odsetek badanych z mianem przeciwciał $\geq$ poziomu odcięcia po 1 miesiącu po szczepieniu pierwotnym szczepionką Infanrix hexa w schemacie 3-dawkowym i po szczepieniu uzupełniającym szczepionką Infanrix hexa [22] ...	36
Tabela 15 Odsetek badanych z mianem przeciwciał $\geq$ poziomu odcięcia po 1 miesiącu po szczepieniu pierwotnym szczepionką Infanrix hexa w schemacie 2-dawkowym i szczepieniu uzupełniającym szczepionką Infanrix hexa [22] .....	38
Tabela 16 Badania oceniające skuteczność szczepienia przeciw krztuścowego [22] .....	39
Tabela 17 Odsetek badanych z mianami przeciwciał wskazującymi na seroprotekcję/seropozytywność po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym szczepionką Infanrix hexa [22].....	39
Tabela 18 Schemat podawania szczepionki Infanrix hexa.....	42
Tabela 19 Działania niepożądane Infanrix hexa [22] .....	43
Tabela 20 Oceniana interwencja Infanrix hexa [22] .....	48
Tabela 21 Dostępne szczepionki p/pneumokokom, p/meningokokom i p/rotawirusom dostępne na rynku polskim, aktualnie stosowane, które mogą być zastosowane u dzieci poniżej 2 roku życia [124] .....	51
Tabela 22 Porównanie aktualnego PSO z możliwością wykorzystania szczepionek wysokoskojarzonych [74, 22]** .....	51
Tabela 23 Częstość występowania NOP w zależności od podanej szczepionki [68] .....	53
Tabela 24 Podsumowanie zagranicznych rekomendacji dotyczących finansowania szczepionki Infanrix hexa .....	57
Tabela 25 Decyzje refundacyjne dotyczące szczepionki Infanrix hexa .....	58
Tabela 26 Uwzględnienie szczepionek 6w1 oraz szczepionki Infanrix hexa w Kalendarzach Szczepień w wybranych krajach Europy.....	59
Tabela 27 Wielkość sprzedaży szczepionek skojarzonych w podziale na rynek prywatny i publiczny w latach 2015-10.2020 [32].....	64
Tabela 28 Podsumowanie w schemacie PICOS .....	70

<b>Tabela 29</b> Zestawienie szczepionek dostępnych na rynku w Polsce [125] .....	72
<b>Tabela 30</b> Charakterystyka szczepionki Pentaxim [23] .....	73
<b>Tabela 31</b> Charakterystyka szczepionki Infanrix-IPV+Hib [24] .....	74
<b>Tabela 32</b> Charakterystyka szczepionki Hexacima [25] .....	75

## 12. SPIS SCHEMATÓW I WYKRESÓW

Wykres 1 Liczba osób (w wieku 0-19 r.ż) uchylających się od obowiązkowych szczepień w Polsce [95] .....	20
Wykres 2 Aktualny rozkład udziałów szczepionek wysokoskojarzonych (5w1 i 6w1) w Polsce [32] .....	65