



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
szczepionki Infanrix Hexa
we wskazaniu:**

Szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), poliomyelitis (IPV) i zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.13.2019

Data ukończenia: 21 maja 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności (Sanofi Pasteur Sp. z o.o.).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AAEM	ang. American Academy of Emergency Medicine
AAFP	ang. American Academy of Family Physicians
AAP	ang. American Academy of Pediatrics
ACIP	ang. Advisory Committee On Immunization Practices
ACNM	ang. American College of Nurse-Midwives
ACOG	ang. American College of Obstetricians and Gynecologists
AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse event)
AER	średnia roczna częstość zaostrzeń (ang. Annualized Exacerbations Rate)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIH	ang. Australian Immunisation Handbook
AKL	analiza kliniczna
aP	szczepionka z komponentem bezkomórkowym (acelularnym) w formie skojarzonej 5w1 lub 6w1
APD	analiza problemu decyzyjnego
AQLQ-S	kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire)
ATAGI	ang. Australian Technical Advisory Group on Immunisation
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
CADTH	ang. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CDC	ang. Centre for Disease Prevention and Control
CDCP	ang. Centers for Disease Control and Prevention
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów
CZN	cena zbytu netto
D	blonica
DDD	zdefiniowana dawka dobową (ang. Defined Daily Dose)
DTaP/ DTPa	blonica, tężec i bezkomórkowa postać krztuśca
DTwP	blonica, tężec z pełnokomórkowym komponentem krztuśca
DTaP-HepB-IPV	szczepionka skojarzona przeciw DTaP, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, polio (inaktywowana)
DTP	szczepionka błoniczo-tężcowo-krztuścowa adsorbowana
DTPa-hepB-IPV-Hib	szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi wirusowemu zapaleniu wątroby typu B - polio-Haemophilus influenzae typ b
DTPa-IPV	szczepionka skojarzona przeciw DTaP, polio
ECDC	ang. European Centre for Disease Prevention and Control
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)

FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FHA	hemaglutynina nitkowata (antygen krztuśca)
FIM	pałeczka krztuśca (Bordetella pertussis fimbriae)
HAS	fr. Haute Autorité de Santé
HBsAg	białko powierzchniowe HB
HBV	wirusowe zapalenie wątroby typu B
Hib	Haemophilus influenzae typ b
HSCT	transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cells transplantation)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
IDSA	ang. Infectious Diseases Society of America
IPV	szczepionka przeciw polio (inaktywowana)
IS	wyn k istotny statystycznie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRLwP	Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	ang. National Health and Medical Research Council
NHS	ang. National Health Service
NICE	ang. National Institute for Health and Care Excellence
NIH	ang. National Institutes of Health
NO	niemożliwe do oszacowania
NOP	niepożądany odczyn poszczepienny
NS	wyn k nieistotny statystycznie
OR	iloraz szans
Pa	krztusiec
PKB	produkt krajowy brutto
PP	populacja per protocol
PRP-T	koniugat H b
PSO	Program Szczepień Ochronnych
PT	toksyna krztuśca
PTA	Polskie Towarzystwo Alergologiczne
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
RCT	randomizowane badanie kliniczne
RD	różnica ryzyka
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)

RWD	badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world data)
RWE	ang. real world evidence
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane
SAS	ang. safety analysis set
T	tężec
UE	Unia Europejska
UPRL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
WHO UMC	WHO Uppsala Monitoring Centre
wP	szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi z komponentem pełnokomórkowym krztuśca
WZW B / rDNA / HB	wirusowe zapalenie wątroby typu B

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	33
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	42
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	44
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	45
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	45
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	46
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	50
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	56
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	56

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	56
4.3.	Komentarz Agencji	57
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	60
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	60
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	60
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	61
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	63
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	63
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	64
5.2.3.	Wyniki analizy wrażliwości	65
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	68
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	69
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	69
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	69
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	70
5.4.	Komentarz Agencji	73
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	74
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	74
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	75
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.2.1.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	80
6.2.2.	Ocena modelu wnioskodawcy	81
6.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	83
6.2.4.	Obliczenia własne Agencji	84
6.3.	Komentarz Agencji	84
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	86
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	87
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	88
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	89
11.	Kluczowe informacje i wnioski	91
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	98
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	102
14.	Źródła.....	103
15.	Załączniki.....	106

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znaki pism z Ministerstwa Zdrowia 10.07.2019 r.
przekazujących kopię wniosków wraz z analizami PLR.4600.1024.2019.1.RB

Przedmiot wniosków (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wnioski o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Infanrix hexa, szczepionka przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) (HBV), poliomyelitis (inaktywowana) (IPV) i przeciwko Haemophilus influenzae typ b (Hib) skoniugowana (adsorbowana), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk, 0,5 ml zawiesiny, kod EAN 5909990940455
 - Wnioskowane wskazanie:

Szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), poliomyelitis (IPV) i zakażeniom wywołanym przez Haemophilus influenzae typu b (Hib)
-

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

- Lek dostępny w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
 - analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet
 - analiza racjonalizacyjna
-

Podmiot odpowiedzialny:

GlaxoSmithKline Biologicals s.a.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart
Belgia

Wnioskodawca:

GSK Services Sp. z o. o.
ul. Grunwaldzka 189
60-322 Poznań
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 10 lipca 2019 r., znak PLR.4600.1024.2019.1.RB Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją szczepionki:

- Infanrix hexa, szczepionka 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 (absorbowana), zawiesina i proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 ampułko-strzykawka, 0,5 ml zawiesiny + 2 igły, kod EAN 5909990940455

we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), *poliomyelitis* (IPV) i zakażeniom wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib).

W dniu 16.07.2019 r. Minister Zdrowia przekazał Agencji postanowienie o zawieszeniu postępowania. Postępowanie zostało podjęte 16.03.2021 r. zgodnie z postanowieniem MZ znak: PLR.4600.1024.2019.7.JM. Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30 marca 2021 r., znak OT.4330.13.2021.OŻ.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27 kwietnia 2021 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12. niniejszej analizy.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] – 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, Kraków – luty 2021
- [REDAKTOWANE] – Produkt leczniczy Infanrix hexa w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeń wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b – Analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków – marzec 2021
- [REDAKTOWANE] – Produkt leczniczy Infanrix hexa w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeń wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b – Analiza ekonomiczna, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków – luty 2021
- [REDAKTOWANE] – Produkt leczniczy Infanrix hexa w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeń wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków – kwiecień 2021
- [REDAKTOWANE] – Produkt leczniczy Infanrix hexa w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeń wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b – Analiza racjonalizacyjna, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków – kwiecień 2021
- [REDAKTOWANE] – Uzupełnienia wymagań minimalnych z dnia 27.04.2021 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wytycznymi HTA przedstawiono w rozdziale 13. niniejszej analizy.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Infanrix hexa – proszek i zawieszina do sporządzania zawiesziny do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 ampulko-strzykawka, 0,5 ml zawiesziny + 2 igły, kod EAN 5909990940455										
Kod ATC Grupa farmakoterapeutyczna	J07CA09 Szczepionki, bakteryjne i wirusowe szczepionki skojarzone										
Substancja czynna	<p>Toksoid błonicy¹ nie mniej niż 30 jednostek międzynarodowych (j.m.) Toksoid tężcowy¹ nie mniej niż 40 jednostek międzynarodowych (j.m.)</p> <p>Antygeny <i>Bordetella pertussis</i></p> <p>Toksoid krztuścowy (PT)¹ 25 m krogramów Hemaglutynina włókienkowa (FHA)¹ 25 m krogramów Pertaktyna (PRN)¹ 8 mikrogramów</p> <p>Antygen powierzchniowy Hepatitis B (HBs)^{2,3} 10 m krogramów</p> <p>Poliowirus (inaktywowany) (IPV)</p> <p>typ 1 (szczep Mahoney)⁴ 40 jednostek antygeny D typ 2 (szczep MEF-1)⁴ 8 jednostek antygeny D typ 3 (szczep Saukett)⁴ 32 jednostki antygeny D</p> <p>Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu, PRP)³ 10 m krogramów związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym około 25 mikrogramów</p> <p>¹ adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym (Al(OH)₃) 0,5 miligrama Al₃+ ² uzyskiwany z hodowli komórek drożdży (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>) z wykorzystaniem technologii rekombinacji DNA ³ adsorbowany na fosforanie glinu (AlPO₄) 0,32 miligrama Al₃+ ⁴ namnażany w hodowli komórek Vero</p>										
Wnioskowane wskazanie	Szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, <i>poliomyelitis</i> i zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b.										
Dawkowanie	<p>Schemat szczepienia pierwotnego składa się z dwóch lub trzech dawek (po 0,5 ml), które powinny być podane zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.</p> <p>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.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Szczepienie pierwotne</th> <th>Szczepienie uzupełniające</th> <th>Ogólne zalecenia</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Niemowlęta urodzone o czasie</td> </tr> <tr> <td>3-dawkowe</td> <td>Dawka uzupełniająca musi być podana.</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Należy przestrzegać co najmniej jednomiesięcznych odstępów pomiędzy dawkami szczepienia pierwotnego. Dawka uzupełniająca powinna być podana w odstępie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego, najlepiej przed ukończeniem 18 miesięcy. </td> </tr> </tbody> </table>		Szczepienie pierwotne	Szczepienie uzupełniające	Ogólne zalecenia	Niemowlęta urodzone o czasie			3-dawkowe	Dawka uzupełniająca musi być podana.	<ul style="list-style-type: none"> Należy przestrzegać co najmniej jednomiesięcznych odstępów pomiędzy dawkami szczepienia pierwotnego. Dawka uzupełniająca powinna być podana w odstępie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego, najlepiej przed ukończeniem 18 miesięcy.
Szczepienie pierwotne	Szczepienie uzupełniające	Ogólne zalecenia									
Niemowlęta urodzone o czasie											
3-dawkowe	Dawka uzupełniająca musi być podana.	<ul style="list-style-type: none"> Należy przestrzegać co najmniej jednomiesięcznych odstępów pomiędzy dawkami szczepienia pierwotnego. Dawka uzupełniająca powinna być podana w odstępie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego, najlepiej przed ukończeniem 18 miesięcy. 									

	2-dawkowe	Dawka uzupełniająca musi być podana.	<ul style="list-style-type: none"> Należy przestrzegać co najmniej dwumiesięcznych odstępów pomiędzy dawkami szczepienia pierwotnego. Dawka uzupełniająca powinna być podana w odstępie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego, najlepiej w wieku pomiędzy 11 a 13 miesięcy.
Noworodki urodzone przedwcześnie, po co najmniej 24 tygodniach ciąży			
	3-dawkowe	Dawka uzupełniająca musi być podana.	<ul style="list-style-type: none"> Należy przestrzegać co najmniej jednomiesięcznych odstępów pomiędzy dawkami szczepienia pierwotnego. Dawka uzupełniająca powinna być podana w odstępie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego, najlepiej przed ukończeniem 18 miesięcy.
<p>Jeżeli planuje się podanie szczepionki Infanrix hexa według schematu EPI (Expanded Program on Immunisation w wieku 6, 10, 14 tygodni), należy podać noworodkowi szczepionkę przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B tuż po urodzeniu.</p> <p>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.</p> <p>Szczepienie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B powinno zostać przeprowadzone zgodnie z lokalnie obowiązującymi zaleceniami.</p>			
Droga podania	Szczepionka Infanrix hexa powinna być podawana głęboko domięśniowo. Zaleca się, aby każda kolejna dawka była podawana w inne miejsce.		

Źródło: ChPL Infanrix hexa (data dostępu: 20.04.2021 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 23 października 2000 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 31 sierpnia 2010 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Szczepionka Infanrix hexa jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, <i>poliomyelitis</i> i zakażeniami wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b. Szczepionkę Infanrix hexa należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (ang. EURD list), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Infanrix hexa (data dostępu: 21.04.2021 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Szczepionka Infanrix Hexa nie była dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT, jednakże w wnioskowanym wskazaniu oceniana była szczepionka wysokoskojarzona Hexacima (zlecenie 122/2020 BIP Agencji). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji rekomendowali objęcie szczepionki refundacją.

Poniżej w tabeli przedstawiono opinię Rady Przejrzystości (RP) oraz stanowisko Prezesa AOTMiT nt. objęcia refundacją szczepionki Hexacima.

Tabela 3 Rekomendacje i opinie Agencji dotyczące szczepionki Hexacima

Nr i data wydania	Stanowiska RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 74/2020 z dnia 19 października 2020r.	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Hexacima (...) 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 <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib), jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 50%, pod warunkiem obniżenia urzędowej ceny zbytu [redacted], aby zmniejszyć obciążenie płatnika publicznego oraz pacjenta.

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Szczepionka Infanrix hexa jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, <i>poliomyelitis</i> i zakażeniom wywoływanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b. Szczepionkę Infanrix hexa należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie obejmuje szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), poliomyelitis (IPV) i zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib) i jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

co jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. Należy mieć na uwadze, iż ocenie Agencji w 2020 r. podlegał produkt Hexacima, uzyskując pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT. W przypadku wydania decyzji administracyjnej o refundacji szczepionek, ze względu na zgodność wskazań i zbliżoną skuteczność mogłyby one być włączone do wspólnej grupy limitowej.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto na poziomie

3.2. Problem zdrowotny

Błonica

Błonica, określana też jako dyfteryt, krup lub dławiec, jest ostrą i ciężką chorobą zakaźną, wywoływaną przez bakterie zwane maczugowcami błonicy. Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą kropelkową lub w wyniku bezpośredniego kontaktu z chorym lub nosicielem. O wiele rzadziej do infekcji może dojść przez zakażone środki spożywcze i przedmioty. W miejscach wniknięcia do organizmu bakterie wywołują martwicę tkanek, tzw. pseudobłony rzekome mające postać szarych, półprzezroczystych lub czarnych nalotów, krwawiących przy próbie oderwania. Okres wylegania choroby trwa 2-5 dni.

Do czasu wprowadzenia masowych szczepień błonica była przyczyną częstych epidemii, cechujących się wysoką śmiertelnością. W latach pięćdziesiątych XX wieku w Polsce rejestrowano ok. 40 000 zachorowań i 3 000 zgonów rocznie. Sytuacja radykalnie zmieniła się po wprowadzeniu powszechnych szczepień ochronnych w 1954 r. Obecnie w Polsce nie rejestruje się przypadków błonicy, jednak błonica wciąż występuje na świecie. Według danych WHO w 2016 r. odnotowano 7097 przypadków tej choroby. W Europie każdego roku odnotowuje się 20-30 zachorowań i kilka zgonów.

Szczepionka przeciw błonicy należy do szczepionek inaktywowanych, zawiera oczyszczoną nieaktywną toksynę błoniczą (toksoid). Obowiązkowe (bezpłatne) szczepienie przeciw błonicy obejmuje dzieci i młodzież do ukończenia 19 r.ż. Szczepienie jest realizowane w postaci szczepionki skojarzonej przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTP/DTaP), a w przypadku przeciwwskazań do szczepień przeciw krztuścowi szczepionką DT (przeciw błonicy i tężcowi) lub jako szczepionka monowalentna D (przeciw błonicy). Z upływem czasu odporność

przeciw błonicy maleje, dlatego osobom dorosłym zalecane są dawki przypominające co 10 lat, w szczególności osobom podróżującym oraz tym, które mają kontakt z osobami przybywającymi z krajów endemicznego występowania błonicy. Szczepienie przypominające może być wykonywane szczepionką przeciw błonicy i tężcowi lub szczepionką przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi.

Źródło: OT.4330.12.2020

Tężec

Tężec jest chorobą układu nerwowego, spowodowaną działaniem toksyny tężcowej (neurotoksyny) wytwarzanej przez laseczki tężca (z łac. *Clostridium tetani*). Ponad 80 % przypadków to tężec noworodków. Bakterie występują powszechnie w glebie, kurzu, wodzie oraz przewodzie pokarmowym zwierząt. Wrotami zakażenia mogą być uszkodzenia ciała związane z przerwaniem ciągłości tkanek, w tym również drobne, prawie niewidoczne skaleczenia. Do zakażenia może prowadzić również poród lub poronienie przy nie zachowaniu zasad higieny.

Objawy występują od 3 dni do 3 tygodni, średni czas to 8 dni. Jest to przede wszystkim uczucie rozbicia, bezsenność, bóle głowy, zdenerwowanie, pocenie, zaczerwienienie twarzy oraz skurcze mięśni prowadzące do sztywności, porażenia mimicznych mięśni twarzy oraz zaburzeń ciśnienia tętniczego krwi. Do powikłań zalicza się zapalenie płuc, krwiaki wewnątrzmięśniowe, złamania kręgow, zapalenie mięśnia sercowego a w ostateczności zgon występujący u 30-50 na 100 chorych.

W Polsce dzięki obowiązkowym szczepieniom dzieci i młodzieży choroba ta została praktycznie wyeliminowana. Ostatni przypadek tężca noworodków zarejestrowano w 1983 roku. Wśród chorych obecnie dominują dorośli w wieku ponad 60 lat, od dawna nieszczepieni. U nich też tężec przebiega wyjątkowo ciężko, często prowadząc do zgonu. Każdego roku choruje kilkanaście osób, kilka umiera.

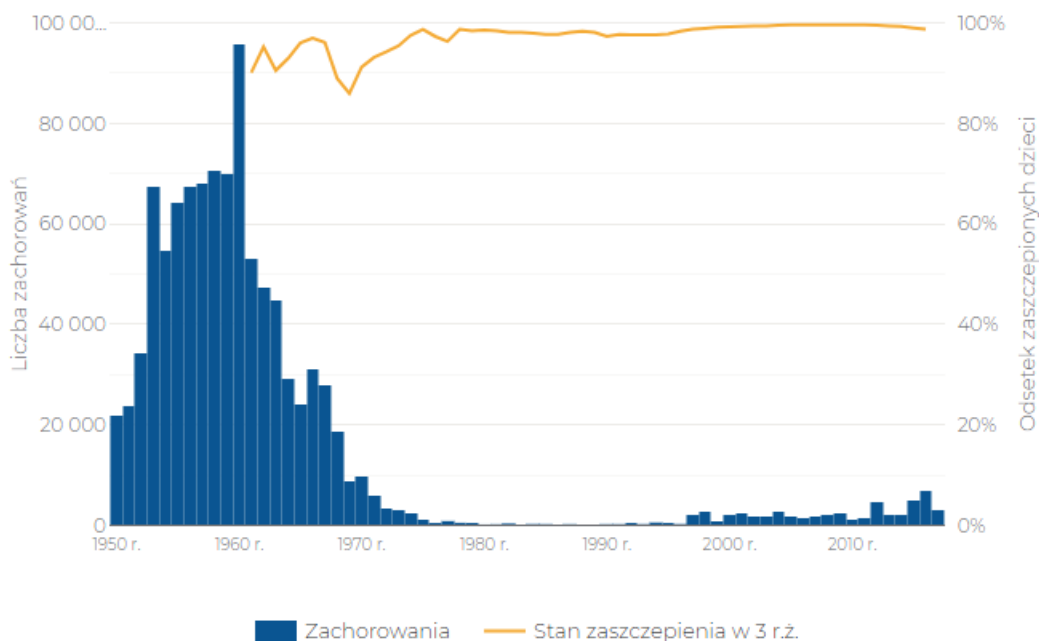
Szczepionka przeciw tężcowi należy do szczepionek inaktywowanych, zawiera oczyszczoną nieaktywną toksynę (tzw. toksoid) tężcową. Obowiązkowe (bezpłatne) szczepienie przeciw tężcowi obejmuje dzieci i młodzież do ukończenia 19 r.ż. Szczepienie jest realizowane w postaci szczepionki skojarzonej przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTP/DTaP) lub w przypadku przeciwwskazań do szczepień przeciw krztuścowi szczepionką DT (przeciw błonicy i tężcowi) lub jako szczepionka monowalentna T (przeciw tężcowi). Odporność przeciw tężcowi zmniejsza się z upływem czasu, dlatego osobom dorosłym zalecane są dawki przypominające szczepionki co 10 lat. Szczepienie przypominające może być wykonywane szczepionką przeciw tężcowi, szczepionką przeciw błonicy i tężcowi lub szczepionką przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi.

Źródło: OT.4330.12.2020

Krztusiec

Krztusiec jest ostrą zakaźną chorobą układu oddechowego wywoływaną przez bakterie, tzw. pałeczki krztuśca. Nasilenie objawów krztuśca zależy od wieku chorego i stanu uodpornienia, najbardziej typowe a jednocześnie niebezpieczne objawy krztuśca występują u nieuodpornionych niemowląt i małych dzieci, a najmniej typowe, łagodne u młodzieży i osób dorosłych. Do zakażenia dochodzi drogą kropelkową. Po dostaniu się do organizmu, bakterie wnikają do tkanek, gdzie namnażają się produkując toksynę krztuścową i inne czynniki zjadliwości. W pierwszych tygodniach choroby objawy krztuśca są podobne do przeziębienia, tj. suchy kaszel, katar, stany podgorączkowe, zapalenie gardła. Następnie pojawiają się typowe i przedłużające się napady uciążliwego długotrwałego kaszlu, który często kończy się głośnym wdechem (zwanym pianiem), wymiotami lub bezdechem. Sam kaszel o różnym nasileniu może utrzymywać się wiele tygodni.

Przed wprowadzeniem masowych szczepień w 1960 roku, krztusiec był częstą przyczyną zgonów u dzieci poniżej 1. roku życia. W kolejnych latach liczba zachorowań zmniejszyła się ponad 100-krotnie. Od połowy lat 90-tych, także w krajach stosujących masowe szczepienia, obserwuje się wzrost zachorowań na tę chorobę, szczególnie u starszych dzieci oraz dorosłych. Obecnie w Polsce każdego roku rejestruje się około 2 000 – 4 000 zachorowań na krztusiec.



Rysunek 1. Liczba zachorowań oraz odsetek zaszczepionych dzieci w Polsce (dane NIZP-PZH, GIS, źródło: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/szczepionki/krtzusiec/?strona=3#gdzie-i-jak-czesto-krtzusiec-wystepuje-na-swiecie>)

Szczepionka przeciw krztuścowi zawsze jest podawana w jednym wstrzyknięciu jako szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTP). Szczepionka DTP zawiera pełnokomórkowy składnik krztuśca (tzw. DTwP) lub bezkomórkowy składnik krztuśca (tzw. DTaP). Szczepionka przeciw krztuścowi należy do szczepień obowiązkowych dla dzieci i nastolatków. Ponieważ z upływem czasu obserwujemy obniżenie odpowiedzi odpornościowej, schemat szczepienia obejmuje podawanie kolejnych dawek szczepionki DTP lub DTaP dzieciom w 2., 3.-4., 5., 16.-18. miesiącu życia oraz szczepionki DTaP w 6. roku życia. Szczepionka DTaP (z obniżoną zawartością antygenów krztuśca) podawana jest jako obowiązkowa nastolatkom w 14. roku życia. W celu utrzymania odporności przeciw krztuścowi zalecane jest również szczepienie przypominające w 19. roku życia oraz dla osób dorosłych co 10 lat.

Czas ochrony po zaszczepieniu dzieci szczepionką pełnokomórkową wynosi ok. 10-12 lat, a szczepionką bezkomórkową ok. 5 lat.

Źródło: OT.4330.12.2020

Poliomyelitis (nagminne porażenie dziecięce lub choroba Heinego-Medina)

Poliomyelitis to ostra choroba zakaźna wywołwana przez poliovirusy. Istnieją 3 typy poliovirusów, które nieznacznie różnią się zakaźnością i nasileniem objawów. Jest to choroba „brudnych rąk” – zakażenia szerzą się głównie poprzez bezpośredni kontakt z zakażonym człowiekiem, kontakt ze skażonymi przedmiotami, spożywanie skażonych pokarmów, w wyniku nieprzestrzegania zasad higieny. Możliwe jest też przeniesienie zakażenia drogą kropelkową. Jeżeli poliovirusy dostaną się do ośrodkowego układu nerwowego, mogą wywoływać uszkodzenie nerwów, co może prowadzić do niedowładu lub porażenia mięśni. Chorują głównie dzieci do 5. roku życia. Objawy występują zwykle po 7-14 dniach od infekcji. Chorzy wydalają wirusy z kałem nawet do 6 tygodni. Okres największej zakaźności występuje od kilku dni przed pojawieniem się pierwszych objawów choroby do 3-4 tygodni po ich wystąpieniu. Do głównych objawów należą: bóle głowy, poczucie ogólnego rozbicia, nieżyt żołądkowo-jelitowy, uczucie sztywności karku i pleców, podwyższona temperatura. U 1 na 200 zakażonych występują nieodwracalne porażenia. Wśród 5-10% osób z porażeniami dochodzi do porażenia mięśni oddechowych i zgonu.

Poliomyelitis stanowiło w przeszłości znaczne obciążenie dla społeczeństwa. Przed wprowadzeniem szczepień choroba Heinego-Medina rocznie powodowała tysiące zgonów oraz kilkanaście tysięcy przypadków trwałego inwalidztwa u dzieci w wieku szkolnym na świecie. Od 1988 roku prowadzony jest Światowy Program Eradykacji *Poliomyelitis*. W ramach tego programu organizuje się masowe akcje szczepień w krajach o słabszej infrastrukturze oraz kontynuuje się szczepienia we wszystkich krajach świata, w których wyeliminowano już zachorowania. Dzięki Programowi udało się ograniczyć liczbę zachorowań o 99%, z szacowanych 350 tysięcy w 1988 r. do 143 potwierdzonych zachorowań w 2019 r. W Polsce ostatni przypadek *poliomyelitis* miał miejsce ponad 40 lat temu.

Szczepionka przeciw *poliomyelitis* zawiera inaktywowane (zabite) poliovirusy. Jest podawana podskórnio lub domięśniowo. Odstęp między poszczególnymi dawkami szczepionki powinny obejmować okres 6-8 tygodni. Aby uzyskać pełną ochronę dziecka wskazane jest podanie 4 dawek szczepionki. Wg kalendarza szczepień ochronnych podaje się 3 dawki szczepienia podstawowego w 3.-4., 5.-6. oraz 16.-18. miesiącu życia. Dawka przypominająca podawana jest w 6. roku życia.

Źródło: OT.4330.12.2020

Haemophilus influenzae typu b

Bakterie *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), odpowiedzialne są za ciężkie zachorowania u dzieci do 5. roku życia. Najczęstszym źródłem zakażeń Hib jest bezpośredni kontakt z nosicielem lub chorą osobą. Częściej chorują dzieci mieszkające w zatłoczonych miejscach. Objawy zakażenia Hib zazwyczaj przyjmują postać: zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia nęcki, sepsy, zapalenia płuc, zapalenia szpiku kostnego, zapalenia stawów, ropowicy tkanki podskórnej. Wszystkie postaci zakażenia Hib charakteryzują się podstępny początkiem i gwałtownym przebiegiem. Po zapaleniu opon mózgowo-rdzeniowych często występują powikłania, tj.: głuchota, padaczka, zaburzenia chodu, obniżenie sprawności intelektualnej.

W Polsce przed wprowadzeniem obowiązkowych szczepień przeciw Hib zakażenia Hib stanowiły przyczynę 25% wszystkich bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych. Chorowało średnio 11 osób na 100 000 mieszkańców. Najwięcej zachorowań odnotowywano wśród dzieci między 6. a 24. miesiącem życia. Wprowadzenie do profilaktyki powszechnych szczepień przeciw zakażeniom Hib doprowadziło do spektakularnego spadku i prawie całkowitej eliminacji zachorowań w wielu krajach.

Szczepionki przeciw zakażeniom Hib są dostępne w postaci skoniugowanej (połączenie antygeny z nośnikiem ułatwiającym powstanie odporności). Występują jako szczepionki jednoskładnikowe lub w połączeniu z innymi antygenami: przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B oraz *poliomyelitis*. Szczepionka przeciw Hib jest przeznaczona dla dzieci od 6. tygodnia do 5. roku życia oraz starszych dzieci z grup ryzyka, np.: po usunięciu śledziony. Szczepionki przeciw zakażeniom Hib charakteryzują się wysoką skutecznością, sięgającą 95%. Chronią również przed tzw. kolonizacją, a więc przenoszeniu bakterii przez zdrowe dzieci i narażaniu innych.

Źródło: OT.4330.12.2020

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B) to jedna z najgroźniejszych chorób zakaźnych człowieka. Wywołuje ją wirus HBV (ang. Hepatitis B Virus), który może wywoływać zakażenia ostre lub przewlekłe. Do zakażenia dochodzi przez kontakt z zakażoną krwią, kontakty seksualne z zakażonymi, poprzez niejałowy ostry sprzęt medyczny (igły i narzędzia chirurgiczne) skażony krwią osoby zakażonej, poprzez dzielenie się sprzętem podczas stosowania narkotyków. Do zakażenia dziecka może też dojść w czasie porodu od zakażonej wcześniej matki. Wirus HBV jest 100 razy bardziej zakaźny niż wirus HIV. Zakażenie HBV może zostać wyeliminowane lub przetrwać przez całe życie. Okres od zakażenia do wystąpienia objawów wynosi najczęściej 3-4 miesiące. Objawy WZW B w fazie ostrej występują u połowy zakażonych HBV. Nie są charakterystyczne i obejmują złe samopoczucie, brak apetytu, żółknięcie skóry oraz białówek oczu, ciemne zabarwienie moczu, zaburzenia ze strony układu pokarmowego. Przewlekłe zapalenie wątroby to zakażenie utrzymujące się powyżej 6 miesięcy. Po upływie kilku lat może ono doprowadzić do rozwoju marskości wątroby. Przewlekłe zakażona osoba jest również narażona na ryzyko raka wątrobowokomórkowego.

Zgodnie z danymi WHO na świecie ok. 257 mln osób choruje na przewlekłe zakażenie WZW B, a 887 000 osób każdego roku umiera z powodu ostrego zakażenia i powikłań w przebiegu WZW B, tj. pierwotnego raka wątroby i marskości wątroby. W Polsce liczba zachorowań na WZW B obniżyła się znacząco na przestrzeni ostatnich lat. Na początku lat 80. rozpoznawano objawy WZW B u 45 osób na 100 000 mieszkańców. Aktualnie liczba nowych zgłoszeń waha się w zakresie 4-9 na 100 000 mieszkańców, uwzględniając zakażenia HBV. Poprawa sytuacji epidemiologicznej wynika przede wszystkim z powszechnego stosowania sterylizacji sprzętu w medycynie i kosmetologii oraz powszechnych szczepień małych dzieci. W 2019 r. odnotowano 46 przypadków ostrego WZW B i 2 814 nowo rozpoznanych przypadków przewlekłego WZW B (a więc często zakażeń nabytych wiele lat wcześniej).

Dostępne są rekombinowane szczepionki przeciw WZW B zawierające oczyszczone białko powierzchniowe przygotowane metodami inżynierii genetycznej. Występują jako szczepionki pojedyncze (przeciw WZW B) oraz połączone (szczepionki WZW A + WZW B) lub jako szczepionki wysokoskojarzone 6 w 1 (przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, Hib, WZW B) w jednym wkłuciu do stosowania w programach szczepień małych dzieci. Szczepienie przeciw WZW B jest obowiązkowe dla wszystkich niemowląt oraz zalecane dla osób dorosłych z grup ryzyka wcześniej niezaszczepionych. Dla osób zdrowych wystarczą 3 dawki szczepionki (0-1-6 miesięcy), nie ma potrzeby sprawdzania poziomu przeciwciał ani podawania dawek przypominających. Dzieciom z niską

masą urodzeniową podaje się 4-dawkowy schemat szczepienia (0-1-2-12 miesięcy). U osób z chorobami przewlekłymi lub zaburzeniami układu odpornościowego po szczepieniu konieczne jest sprawdzanie poziomu przeciwciał i/lub dawki przypominające.

Standardowe szczepienie zapewnia ochronę u ponad 96% zdrowych noworodków, dzieci i młodzieży oraz u ponad 90% zdrowych osób dorosłych. Niższą skuteczność szczepionki (60-70%) zaobserwowano w grupach osób starszych, osób z zakażeniem HIV, przewlekłym zapaleniem wątroby, przewlekłą niewydolnością nerek, cukrzycą oraz u osób otyłych i palących papierosy.

Źródło: OT.4330.12.2020

Profilaktyka

W Polsce profilaktyka chorób zakaźnych w populacji docelowej (dzieci od 6 tyg. życia) jest realizowana zgodnie z Programem Szczepień Ochronny (PSO).

KALENDARZ SZCZEPIEŃ NA 2021 ROK		szczepienia info												
Szczepionka przeciw	24h*	6 tygodni	2 miesiąc	3 miesiąc	4 miesiąc	5 miesiąc	6 miesiąc	7 miesiąc	13-15 miesięcy	16-18 miesięcy	6 lat	12-13 lat	14 lat	19** lat
Gruźlica	BCG													
Wirusowe zapalenie wątroby typu B	HBV		HBV					HBV						
Rotawirusom			RV											
Błonnicy, tężcowi, krztuścowi			DTP	DTP	DTP					DTP	DTaP		Tdap	Td
Poliomyelitis				IPV	IPV					IPV	IPV			
Hib			Hib	Hib	Hib					Hib				

Rysunek 2. Kalendarz szczepień PSO na rok 2021 (źródło: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/kalendarz-szczepien-2021/>)

Kalendarz szczepień PSO na rok 2021 określa następujące zasady szczepień:

- WZW typu B** – szczepienia podstawowe noworodków i niemowląt są wykonywane trzema dawkami szczepionki według schematu: 0; 2; 7 miesięcy. Pierwsza dawka szczepienia podstawowego jest podawana w ciągu 24 godzin po urodzeniu (najlepiej w ciągu 12 godzin), jeżeli to możliwe jednocześnie ze szczepieniem przeciw gruźlicy. Druga dawka szczepienia podstawowego po 4–6 tygodniach od dawki poprzedniej, jeżeli to możliwe jednocześnie ze szczepieniem przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi. Trzecia dawka szczepienia podstawowego (uzupełniająca) po 7 miesiącach od pierwszej dawki;
- Poliomyelitis** – pierwszą dawkę szczepienia podstawowego przeciw ostremu nagminnemu porażeniu dziecięcemu (*poliomyelitis*) podaje się w 3. miesiącu życia, a drugą dawkę – w zależności od wskazań producenta szczepionki – po 6–8 tygodniach (w zależności od wskazań producenta szczepionki). Trzecią dawkę szczepienia podstawowego (uzupełniająca) należy podać w 16. miesiącu życia. W 6. roku życia należy wykonać szczepienie przypominające. W przypadku dostępności szczepionki skojarzonej do szczepienia podstawowego i przypominającego można stosować szczepionki skojarzone DTaP-IPVHib.
- Błonica, tężec, krztusiec** – szczepienia podstawowe przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi są przeprowadzane szczepionką błonico-tężcowo-krztuścową (DTP lub DTaP) trzykrotnie w odstępach 6-8 tygodni – pierwsza, druga i trzecia dawka szczepienia podstawowego, oraz jeden raz w 2. roku życia – czwarta dawka szczepienia podstawowego (uzupełniająca). Pierwsza dawka szczepionki jest podawana w 2. miesiącu życia, po 6–8 tygodniach od szczepienia przeciw gruźlicy i WZW typu B. Druga dawka – w 4. miesiącu życia (po 6–8 tygodniach od szczepienia poprzedniego). Trzecia dawka – w 5. miesiącu życia (po 6–8 tygodniach od szczepienia poprzedniego). Czwarta dawka – w 16. miesiącu życia. Alternatywnie w przypadku dostępności szczepionki skojarzonej do szczepienia podstawowego można stosować szczepionki skojarzone DTaP-IPVHib.
- Haemophilus influenzae typu b** – pełen schemat szczepienia przeciw inwazyjnemu zakażeniu haemophilus influenzae typu b powinien składać się z trzech dawek szczepienia podstawowego podawanych w odstępach 6–8 tygodniowych w 1. roku życia oraz czwartej dawki szczepienia podstawowego (uzupełniającej) podanej w 2. roku życia, o ile producent szczepionki nie wskazuje innego schematu uodpornienia. Dzieciom szczepionym od 6. do 12. miesiąca życia pierwsze dwie dawki szczepienia podstawowego powinny być podane w odstępie 6–8 tygodni, następnie trzecia dawka

szczepienia podstawowego (uzupełniająca), po upływie roku od podania drugiej dawki. Alternatywnie w przypadku dostępności szczepionki skojarzonej do szczepienia podstawowego można stosować szczepionki skojarzone DTaP-IPVHib.

Źródło: szczepienia.pzh.gov.pl

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach prac nad analizą zwrócono się z prośbą do ekspertów klinicznych o przedstawienie danych dotyczących liczebności populacji docelowej. W poniższej tabeli zestawiono oszacowania przeprowadzone przez ankietowanych ekspertów.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące liczebności populacji docelowej

Ekspert	Prof. dr hab. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii
Roczna liczba dzieci kwalifikujących się do szczepienia	Cała kohorta urodzeniowa ok. 300 tys.	Ok. 370 000 Cała populacja dzieci urodzonych w danym roku kalendarzowym. W 2019 r było to 374 954 dzieci
Liczba dzieci z grupy ryzyka*	Ok. 10% kohorty urodzeniowej	Dzieci urodzone przedwcześnie: ok. 5,6 – 7,4 % wszystkich urodzeń
Odsetek dzieci z populacji ogólnej, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	100%	92-98% populacji niemowląt urodzonych w danym roku kalendarzowym
Odsetek dzieci z grupy ryzyka*, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	100%	Grupa noworodków przedwcześnie urodzonych liczy ok. 21000 – 28000 rocznie
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Podane dane dotyczą założenia, że wszyscy rodzice zakupią szczepionkę. Obecnie szczepionkę 5+1 lub 6+1 kupuje ok. 65% rodziców.	Wg. danych GUS 2019r

* Noworodki urodzone przedwcześnie, przed ukończeniem 37 tyg. ciąży i/ lub urodzone z masą urodzeniową poniżej 2500 g

Populację wnioskowaną stanowią dzieci do 2. roku życia (szczepienie uzupełniające przeprowadza się do 18. mies. życia). Liczebność populacji docelowej na podstawie danych GUS o liczbie żywych urodzeń w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej (Rocznik demograficzny GUS 2020)

Tabela 7. Liczba żywych urodzeń w Polsce wg danych GUS

Rok	2015	2016	2017	2018	2019
Liczba żywych urodzeń w Polsce	369 308	382 257	401 982	388 178	374 954

Z powyższych danych wynika, że w ostatnich 5 latach w Polsce średnia liczba żywych urodzeń wynosiła 383 336. Natomiast dane NIZP-PZH wskazują, że liczba uchyleń od szczepień obowiązkowych w ostatnich 5 latach zwiększyła się 3-krotnie. Dane te dotyczą dzieci i młodzież do 19. roku życia podlegających szczepieniom wg obowiązkowego Programu Szczepień Ochronnych. 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.



Rysunek 3 Liczba osób (w wieku 0-19 r. ż.) uchylających się od obowiązkowych szczepień w Polsce

Źródło: OT.4330.12.2020

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 12 maja 2021 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktyki omawianych w raporcie chorób przeszukiwano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw medycznych:

- Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce (KRLwP) (<https://www.klrwp.pl>),
- Polskie Towarzystwo Alergologiczne (PTA) (<https://www.pta.med.pl/>),
- Polskie Towarzystwo Pediatryczne (PTP) (<https://ptp.edu.pl/>),
- American Academy of Emergency Medicine (AAEM) (<https://www.aaem.org/>),
- Australian Immunisation Handbook (AIH) (<https://immunisationhandbook.health.gov.au/>),
- Centre for Disease Prevention and Control (CDC) (<https://www.cdc.gov/>),
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) (<https://www.ecdc.europa.eu/>),
- European Vaccination Information Portal (<https://vaccination-info.eu/>),
- Infectious Diseases Society of America (IDSA) (<https://www.idsociety.org/>),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) (<https://www.nhmrc.gov.au/>),
- National Health Service (NHS) (<https://www.nhs.uk/>),
- National Institute for Health and care Excellence (NICE) (<https://www.nice.org.uk/>),
- Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) (<https://www.who.int/>),
- Trip DataBase (<https://www.tripdatabase.com/>).

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com. Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych z ostatnich 5 lat.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono 16 dokumentów wytycznych (CDCP 2021, ECDC 2020 (6 dokumentów), ACIP 2019, AIH 2019 (6 dokumentów) i NHS 2019) dotyczących szczepień pierwotnych i uzupełniających niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), poliomyelitis (IPV) i zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																	
<p>CDCP 2021 (USA)</p>	<p>Dokument przedstawia zalecany schemat szczepień dzieci i młodzieży rekomendowany przez ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) i zatwierdzony przez CDCP (Centers for Disease Control and Prevention), AAP (American Academy of Pediatrics), AAFP (American Academy of Family Physicians), ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) i ACNM (American College of Nurse-Midwife).</p> <p>Zalecane jest przeprowadzenie szczepień przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i haemophilus typ b. Wśród zalecanych szczepionek są szczepionki monowalentne jak i szczepionki skojarzone: czterowalentne i pięciowalentne. Wśród szczepionek skojarzonych nie wymieniono szczepionek sześciowalentnych. Szczegóły poniżej.</p> <table border="1" data-bbox="405 577 1442 1272"> <thead> <tr> <th>Szczepionka</th> <th>Skrót</th> <th>Nazwa handlowa</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa) (<7 lat)</td> <td>DTaP</td> <td>Daptacel, Infanrix</td> </tr> <tr> <td>Szczepionka przeciw błonicy i tężcowi</td> <td>DT</td> <td>Brak nazwy handlowej</td> </tr> <tr> <td>Szczepionka przeciw Haemophilus influenzae typ b</td> <td>H b (PRP-T) H b (PRP-OMP)</td> <td>ActHIB, Hiberix, PedvaxHIB</td> </tr> <tr> <td>Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B</td> <td>HepB</td> <td>Engerix-B, Recombivax HB</td> </tr> <tr> <td>Szczepionka przeciw polio (inaktywowana)</td> <td>IPV</td> <td>I POL</td> </tr> <tr> <td>Szczepionka przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi (bezkomórkowa) (≥ 7 lat)</td> <td>Tdap</td> <td>Adacel, Boostrix</td> </tr> <tr> <td>Szczepionka przeciw tężcowi i błonicy</td> <td>Td</td> <td>Tenivac, Tdvax</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Szczepionki skojarzone (w stosownych przypadkach należy stosować szczepionki skojarzone zamiast oddzielnych zastrzyków)</i></p> <table border="1" data-bbox="405 1093 1442 1272"> <tbody> <tr> <td>Szczepionka przeciw DTaP, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, polio (inaktywowana)</td> <td>DTaP-HepB-IPV</td> <td>Pediarix</td> </tr> <tr> <td>Szczepionka przeciw DTaP, polio (inaktywowana), Haemophilus influenzae typ b</td> <td>DTaP-IPV/Hib</td> <td>Pentacel</td> </tr> <tr> <td>Szczepionka przeciw DTaP i polio (inaktywowana)</td> <td>DTaP-IPV</td> <td>Kinrix, Quadracel</td> </tr> </tbody> </table> <p>U niemowląt i dzieci rekomenduje się podanie szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwko błonicy, krztuścowi i tężcowi według 5 dawkowego schematu w 2., 4., 6. i między 15., a 18. miesiącem życia oraz między 4., a 6. rokiem życia • przeciwko Haemophilus influenza typ B według 4-dawkowego schematu w 2., 4., 6. i między 12, a 15. miesiącem życia (szczepionkami ActHIB, Hiberix i Pentacel) lub według 3-dawkowego schematu w 2., 4. i między 12., a 15. miesiącem życia (szczepionką PedvaxHIB) • przeciwko WZW typu B według 3- dawkowego schematu: pierwsza dawka w ciągu 24 h od urodzenia, kolejne między 1. i 2. oraz 6. i 18. miesiącem życia • przeciwko polio w schemacie 4-dawkowym w 2.,4. i 6.-18. miesiącu życia oraz w wieku między 4. a 6. rokiem życia 	Szczepionka	Skrót	Nazwa handlowa	Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa) (<7 lat)	DTaP	Daptacel, Infanrix	Szczepionka przeciw błonicy i tężcowi	DT	Brak nazwy handlowej	Szczepionka przeciw Haemophilus influenzae typ b	H b (PRP-T) H b (PRP-OMP)	ActHIB, Hiberix, PedvaxHIB	Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B	HepB	Engerix-B, Recombivax HB	Szczepionka przeciw polio (inaktywowana)	IPV	I POL	Szczepionka przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi (bezkomórkowa) (≥ 7 lat)	Tdap	Adacel, Boostrix	Szczepionka przeciw tężcowi i błonicy	Td	Tenivac, Tdvax	Szczepionka przeciw DTaP, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, polio (inaktywowana)	DTaP-HepB-IPV	Pediarix	Szczepionka przeciw DTaP, polio (inaktywowana), Haemophilus influenzae typ b	DTaP-IPV/Hib	Pentacel	Szczepionka przeciw DTaP i polio (inaktywowana)	DTaP-IPV	Kinrix, Quadracel
Szczepionka	Skrót	Nazwa handlowa																																
Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa) (<7 lat)	DTaP	Daptacel, Infanrix																																
Szczepionka przeciw błonicy i tężcowi	DT	Brak nazwy handlowej																																
Szczepionka przeciw Haemophilus influenzae typ b	H b (PRP-T) H b (PRP-OMP)	ActHIB, Hiberix, PedvaxHIB																																
Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B	HepB	Engerix-B, Recombivax HB																																
Szczepionka przeciw polio (inaktywowana)	IPV	I POL																																
Szczepionka przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi (bezkomórkowa) (≥ 7 lat)	Tdap	Adacel, Boostrix																																
Szczepionka przeciw tężcowi i błonicy	Td	Tenivac, Tdvax																																
Szczepionka przeciw DTaP, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, polio (inaktywowana)	DTaP-HepB-IPV	Pediarix																																
Szczepionka przeciw DTaP, polio (inaktywowana), Haemophilus influenzae typ b	DTaP-IPV/Hib	Pentacel																																
Szczepionka przeciw DTaP i polio (inaktywowana)	DTaP-IPV	Kinrix, Quadracel																																
<p>ECDC 2020 krztusiec (Europa)</p>	<p>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień przeciw krztuścowi w 31 krajach europejskich. Wskazuje między innymi, w których krajach szczepienia są obowiązkowe, w których krajach wykorzystuje się szczepionkę pełnokomórkową/ bezkomórkową/ oraz kiedy należy podawać szczepionkę wg kalendarza szczepień.</p> <p>Szczepienie przeciw krztuścowi jest zalecane u dzieci we wszystkich 31 krajach europejskich. Obowiązkowe szczepienia przeciwko krztuścowi dotyczą 10 krajów (spośród 31): Bułgarii, Chorwacji, Czech, Francji, Węgier, Włoch, Łotwy, Polski, Słowacji, Słowenii. We wszystkich 31 krajach szczepionki są refundowane z budżetu narodowego systemu zdrowia. Jedynie w 1 kraju spośród 31 (w Polsce) stosowana jest szczepionka pełnokomórkowa, we wszystkich pozostałych krajach zaleca się stosowanie szczepionki acelularnej.</p>																																	
<p>ECDC 2020 WZW B (Europa)</p>	<p>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień przeciwko zapaleniu wątroby typu B w 31 krajach europejskich. Wskazuje między innymi, w których krajach szczepienia są obowiązkowe oraz kiedy należy podawać szczepionkę wg kalendarza szczepień.</p> <p>Szczepienie przeciw WZW typu B jest zalecane u dzieci we wszystkich 31 krajach europejskich, przy czym w 3 krajach (Danii, Finlandii, Islandii), jedynie w szczególnych grupach. Obowiązkowe szczepienia przeciw WZW B dotyczą 9 krajów spośród 31: Bułgarii, Chorwacji, Czech, Francji, Węgier, Włoch, Łotwy, Polski, Słowacji, Słowenii. We wszystkich 31 krajach szczepionki są refundowane z budżetu narodowego systemu zdrowia.</p>																																	

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ECDC 2020 błonica (Europa)</p>	<p>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień przeciwko błonicy w 31 krajach europejskich. Wskazuje między innymi, w których krajach szczepienia są obowiązkowe oraz kiedy należy podawać szczepionkę wg kalendarza szczepień.</p> <p>Szczepienie przeciwko błonicy jest zalecane u dzieci we wszystkich 31 krajach europejskich. Obowiązkowe szczepienia przeciwko błonicy dotyczą 10 krajów spośród 31: Bułgarii, Chorwacji, Czech, Francji, Węgier, Włoch, Malty, Polski, Słowacji, Słowenii. We wszystkich 31 krajach szczepionki są refundowane z budżetu narodowego systemu zdrowia.</p>
<p>ECDC 2020 tężec (Europa)</p>	<p>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień przeciwko tężcowi w 31 krajach europejskich. Wskazuje między innymi, w których krajach szczepienia są obowiązkowe oraz kiedy należy podawać szczepionkę wg kalendarza szczepień.</p> <p>Szczepienie przeciwko tężcowi jest zalecane u dzieci we wszystkich 31 krajach europejskich. Obowiązkowe szczepienia przeciwko tężcowi dotyczą 11 krajów spośród 31: Bułgarii, Chorwacji, Czech, Francji, Węgier, Włoch, Łotwy, Malty, Polski, Słowacji, Słowenii. We wszystkich 31 krajach szczepionki są refundowane z budżetu narodowego systemu zdrowia.</p>
<p>ECDC 2020 poliomyelitis (Europa)</p>	<p>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień przeciwko poliomyelitis w 31 krajach europejskich. Wskazuje między innymi, w których krajach szczepienia są obowiązkowe oraz kiedy należy podawać szczepionkę wg kalendarza szczepień.</p> <p>Szczepienie przeciwko poliomyelitis jest zalecane u dzieci we wszystkich 31 krajach europejskich. Obowiązkowe szczepienia przeciwko polio dotyczą 12 krajów spośród 31: Belgii, Bułgarii, Chorwacji, Czech, Francji, Węgier, Włoch, Łotwy, Malty, Polski, Słowacji, Słowenii. We wszystkich 31 krajach szczepionki są refundowane z budżetu narodowego systemu zdrowia.</p>
<p>ECDC 2020 Hib (Europa)</p>	<p>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom Haemophilus influenza typu B w 31 krajach europejskich. Wskazuje między innymi, w których krajach szczepienia są obowiązkowe oraz kiedy należy podawać szczepionkę wg kalendarza szczepień.</p> <p>Szczepienie przeciwko H. influenza typu b jest zalecane u dzieci we wszystkich 31 krajach europejskich. Obowiązkowe szczepienia przeciwko H. influenza typu b dotyczą 9 krajów spośród 31: Bułgarii, Chorwacji, Czech, Francji, Węgier, Włoch, Łotwy, Polski, Słowacji, Słowenii. We wszystkich 31 krajach szczepionki są refundowane z budżetu narodowego systemu zdrowia.</p>
<p>ACIP 2019 (USA)</p>	<p>Dokument przedstawia ogólne wytyczne dotyczące najlepszych praktyk w zakresie szczepień przygotowane przez Advisory Committee On Immunization Practices (ACIP).</p> <p>Szczepionki skojarzone łączą równoważne szczepionki w pojedyncze produkty aby zapobiec więcej niż jednej chorobie lub chronić przed wieloma szczepami czynników zakaźnych wywołujących tę samą chorobę. Zastosowanie szczepionek skojarzonych może zmniejszyć liczbę zastrzyków otrzymywanych przez pacjentów i ograniczyć obawy związane z dużą liczbą iniekcji.</p> <p>Do potencjalnych zalet ze stosowania szczepionek skojarzonych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększenie poziomu wyszczepialności, • terminowe objęcie szczepieniami dzieci, które zalegają z harmonogramem szczepień, • zmniejszanie kosztu transportu i przechowywania szczepionek, • zmniejszenie kosztu dodatkowych wizyt lekarskich wynikających z odroczenia szczepienia, • ułatwienie wprowadzenia dodatkowych nowych szczepionek do programu szczepień. <p>Do potencjalnych wad szczepionek skojarzonych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia niepożądane, które mogą występować częściej po podaniu szczepionki skojarzonej w porównaniu z podaniem oddzielnych antygenów podczas tej samej wizyty, takie jak gorączka, która występuje przy skojarzonej szczepionce DTaP-HepB-IPV, • zamieszanie i niepewność co do wyboru składu szczepionki skojarzonej i harmonogramu dla kolejnych dawek, zwłaszcza gdy szczepienia są podawane w różnych ośrodkach, które mogą używać różnych produktów; • zmniejszona liczba patogenów, jeśli produkt złożony obejmuje mniej rodzajów jednego konkretnego czynnika chorobotwórczego, któremu można zapobiec dzięki szczepionce, • dodatkowe dawki konkretnych antygenów podawane wraz z produktem skojarzonym (np.: przy podaniu 4 dawek szczepionki DTaP-HepB-IPV, zostanie podana dodatkowa 4 dawka składnika przeciwko WZW typu B), • krótszy okres ważności niż w przypadku pojedynczych szczepionek. <p>Aspekt ekonomiczny szczepionek skojarzonych jest niepewny. Koszt szczepionek skojarzonych może przewyższać koszt szczepionek pojedynczych, jednakże ich wartość ekonomiczna rośnie jeśli zostaną wzięte pod uwagę bezpośrednie i pośrednie koszty dodatkowych iniekcji, opóźnionych lub pominiętych szczepień oraz koszty dodatkowej obsługi i przechowywania.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AIH 2019 błonica (Australia)</p>	<p>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień dzieci i młodzieży rekomendowany przez Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) i zatwierdzone przez National Health and Medical Research Council (NHMRC).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczepienie niemowląt i dzieci jest zalecane w schemacie 5-dawkowym w wieku 2, 4, 6 i 18 miesięcy oraz 4 lat. <ul style="list-style-type: none"> ○ Niemowlęta i dzieci otrzymują toksynę błoniczą w połączeniu z toksyną tężcową i bezkomórkowym składnikiem krztuśca - DTPa (ang. DPT, Di-Per-Te) Pierwszą dawkę szczepionki przeciwko błonicy, niemowlęta mogą otrzymać już w 6. tygodniu życia. Może to zmniejszyć ryzyko zachorowania lub śmierci z powodu krztuśca. Jeśli pierwszą dawkę szczepionki podano w wieku 6 tygodni, niemowlęta nadal powinny otrzymać kolejne zaplanowane dawki w wieku 4 i 6 miesięcy. Aby zapewnić ochronny poziom odporności, konieczne jest podanie wielu dawek w okresie dzieciństwa. ○ Stosowane szczepionki w: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2., 4. i 6. miesiącu życia – szczepionka 6 w 1 DTPa-hepB-IPV-Hib ▪ 18. miesiącu życia – szczepionka 3 w 1 DTPa ▪ 4. roku życia – szczepionka 4 w 1 DTPa-IPV <p>Niemowlęta i dzieci < 10 roku życia, które nie otrzymały szczepionki przeciwko błonicy, mogą wymagać dodatkowej dawki szczepionki lub alternatywnego schematu.</p>
<p>AIH 2019 WZW B (Australia)</p>	<p>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień dzieci i młodzieży rekomendowany przez Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) i zatwierdzone przez National Health and Medical Research Council (NHMRC).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczepienie niemowląt jest rekomendowane w schemacie 4-dawkowym: <ul style="list-style-type: none"> ○ 1 dawka przy urodzeniu (szczepionka monowalentna) ○ 3 kolejne dawki w 2., 4. i 6. mies. życia (zazwyczaj szczepionka 6 w 1 DTPa-hepB-IPV-Hib) <p>Pierwszą dawkę szczepionki, niemowlęta mogą otrzymać już w 6. Tyg. życia wówczas kolejne zaplanowane dawki powinny zostać podane zgodnie ze schematem w 4. i 6. miesiącu życia.</p> <p>Noworodki powinny otrzymać dawkę urodzeniową, gdy tylko staną się medycznie stabilne, najlepiej w ciągu 24 godzin po urodzeniu, jednak szczepionkę można podać w ciągu pierwszych 7 dni życia. Należy dołożyć wszelkich starań, aby szczepionkę podać przed wypisaniem dziecka ze szpitala.</p> <p>Uzasadnieniem dla podawania wszystkim noworodkom dawki porodowej jest:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ zapobieganie transmisji od matki z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B (mogą wystąpić błędy lub opóźnienia w badaniach matki, raportowaniu, komunikacji lub odpowiedniej reakcji) ○ zapobieganie przeniesienia zakażenia na niemowlę w pierwszych miesiącach życia od osób z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B, które przebywają w gospodarstwie domowym lub mają inne bliskie kontakty <p>Nie ma konieczności uzupełniania dawki urodzeniowej. Jeśli niemowlę nie otrzymało dawki urodzeniowej przed osiągnięciem 7 dnia życia, powinno otrzymać 3-dawkową serię szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alternatywne schematy szczepienia niemowląt: Mimo że nie jest to rutynowo zalecane w Australii, niemowlęta i małe dzieci, które otrzymały szczepionkę przeciw WZW typu B w schemacie 3-dawkowym: pierwsza dawka zaraz po urodzeniu, kolejne w wieku 1–2 miesięcy i ≥ 6 miesięcy, mogą również być uważane za w pełni zaszczepione (dotyczy dzieci szczepionych za granicą). Ostateczną dawkę podstawowego cyklu szczepień przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u niemowląt należy podać ≥24 tygodnia życia. Jeśli jednak ostatnia dawka zostanie podana <24 tygodnia, ale ≥16 tygodnia, to nie jest konieczne jej powtarzanie, pod warunkiem zachowania minimalnych odstępów między dawkami. <p>Niemowlęta, dzieci i dorośli, którzy nie otrzymali szczepionki przeciwko WZW B mogą wymagać podania dodatkowych dawek lub alternatywnego schematu leczenia.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>AIH 2019 krztusiec (Australia)</p>	<p>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień dzieci i młodzieży rekomendowany przez Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) i zatwierdzone przez National Health and Medical Research Council (NHMRC).</p> <ul style="list-style-type: none"> Szczepionka przeciw tężcowi jest rekomendowana w schemacie 5-dawkowym w 2., 4., 6. i 18. miesiącu oraz w 4. roku życia. Niemowlęta mogą otrzymać pierwszą dawkę szczepionki przeciwko tężcowi już w 6. tygodniu życia (zanim powszechne stały się szczepienia matek, oszacowano, że strategia ta pozwoliła zapobiec dodatkowym 8% przypadków krztuśca u niemowląt na poziomie populacji). Jeśli pierwszą dawkę szczepionki podano w 6. tygodniu życia, niemowlęta powinny otrzymać kolejne dawki według schematu w wieku 4 i 6 miesięcy. Kolejne dawki w 18. mies. życia i w 4. roku życia są potrzebne ponieważ odporność na krztusiec słabnie po podaniu dawki niemowlęcej. Dzieci w wieku przedszkolnym i szkolnym mogą być ważnym źródłem zakażenia niemowląt. Stosowane szczepionki w: <ul style="list-style-type: none"> 2., 4. i 6. miesiącu życia - szczepionka 6 w 1 DTPa-hepB-IPV-Hib 18. miesiącu życia - szczepionka 3 w 1 DTPa 4. roku życia - szczepionka 4 w 1 DTPa-IPV <p>Niemowlęta i dzieci w wieku <10 lat, które nie otrzymały szczepionki na krztusiec w rekomendowanym schemacie, mogą wymagać dodatkowych dawek szczepionki i/lub alternatywnego schematu.</p>
<p>AIH 2019 tężec (Australia)</p>	<p>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień dzieci i młodzieży rekomendowany przez Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) i zatwierdzone przez National Health and Medical Research Council (NHMRC).</p> <ul style="list-style-type: none"> Szczepionka przeciw tężcowi jest rekomendowana w schemacie 5-dawkowym w 2., 4., 6. i 18. miesiącu oraz w 4. roku życia. Niemowlęta i dzieci otrzymują szczepionkę 3 w 1, która jest skojarzeniem toksyny tężcowej z toksyną błoniczą i toksyną krztuśca - DTPa . Niemowlęta mogą otrzymać pierwszą dawkę szczepionki przeciwko tężcowi już w 6. tygodniu życia. Może to zmniejszyć ryzyko zachorowania lub śmierci. Jeśli pierwszą dawkę szczepionki podano w 6. tygodniu życia, niemowlęta nadal powinny otrzymać kolejne zaplanowane dawki w wieku 4 i 6 miesięcy. Stosowane szczepionki w: <ul style="list-style-type: none"> 2., 4. i 6. miesiącu życia - szczepionka 6 w 1 DTPa-hepB-IPV-Hib 18. miesiącu życia - szczepionka 3 w 1 DTPa 4. roku życia - szczepionka 4 w 1 DTPa-IPV <p>Niemowlęta, dzieci i dorośli, którzy nie otrzymali szczepionki przeciwko WZW B mogą wymagać podania dodatkowych dawek lub alternatywnego schematu leczenia.</p>
<p>AIH 2019 poliomyelitis (Australia)</p>	<p>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień dzieci i młodzieży rekomendowany przez Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) i zatwierdzone przez National Health and Medical Research Council (NHMRC).</p> <ul style="list-style-type: none"> Inaktywowana szczepionka przeciw poliomyelitis (IPV) jest rekomendowana dla niemowląt w schemacie 4-dawkowym w 2, 4 i 6miesiącu oraz w 4 roku życia. Niemowlęta mogą otrzymać pierwszą dawkę szczepionki już w 6. tygodniu życia, natomiast kolejne zaplanowane dawki w wieku 4 i 6 miesięcy. Stosowane szczepionki w: <ul style="list-style-type: none"> 2., 4. i 6. miesiącu życia - szczepionka 6 w 1 DTPa-hepB-IPV-Hib 4. roku życia - szczepionka 4 w 1 DTPa-IPV Niemowlęta i dzieci w wieku <10 lat, które nie otrzymały szczepionki przeciw polio, mogą wymagać dodatkowych dawek szczepionki i/lub alternatywnego schematu. <p>Dzieci, które wymagają jedynie szczepienia przeciwko polio, mogą otrzymać inaktywowaną szczepionkę przeciw polio w celu nadrobienia zaległości.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
AIH 2019 Hib (Australia)	<p>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień dzieci i młodzieży rekomendowany przez Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) i zatwierdzone przez National Health and Medical Research Council (NHMRC).</p> <ul style="list-style-type: none"> • U niemowląt i dzieci rekomenduje się podanie szczepionki w 4 dawkowym schemacie w 2., 4., 6. i 18. miesiącu życia. • Pierwszą dawkę, niemowlęta mogą otrzymać już w wieku 6 tygodni, wówczas kolejne zaplanowane dawki powinny nadal być podane w wieku 4 i 6 miesięcy. • Stosowane szczepionki w: <ul style="list-style-type: none"> ○ 2., 4. i 6. miesiącu życia – szczepionka 6 w 1 DTPa-hepB-IPV-Hib ○ 18. miesiącu życia – szczepionka monowalentna H b <p>Zalecana liczba dawek i odstępy między kolejnymi szczepionkami przeciw <i>Haemophilus influenzae</i> typu b różnią się w zależności od wieku dziecka.</p>
NHS 2019 (Wielka Brytania)	<p>Dokument przedstawia zalecany rutynowy schemat szczepień w Wielkiej Brytanii.</p> <p>Szczepienie przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, poliomyelitis, H. influenza typu B oraz WZW B jest zalecane w 8., 12. i 16. tygodniu życia z wykorzystaniem szczepionki 6w1 (DTaP/IPV/Hib/HepB). W wieku 3 lat i 4 miesięcy lub niedługo po zalecane jest szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis szczepionką 4w1 (dTaP/IPV), a następnie w wieku 14 lat zalecane jest szczepienie przeciwko tężcowi, błonicy i poliomyelitis szczepionką 3w1 (Td/IPV).</p> <p>Pięć dawek szczepionki przeciw błonicy, tężcowi i polio w odpowiednich odstępach czasu powinno zapewnić długotrwałą ochronę w wieku dorosłym (choć mogą być wskazane dodatkowe dawki w przypadku podróży lub po potencjalnym narażeniu na zakażenie). Osoby, które nie ukończyły pięciu dawek, powinny otrzymywać pozostałe dawki w odpowiednich odstępach czasu.</p>

Skróty: AAEM – ang. American Academy of Emergency Medicine, AAFP – ang. American Academy of Family Physicians, AAP – ang. American Academy of Pediatrics, ACIP – ang. Advisory Committee On Immunization Practices, ACNM – ang. American College of Nurse-Midwives, ACOG – ang. American College of Obstetricians and Gynecologists, AIH – ang. Australian Immunisation Handbook, ATAGI – ang. Australian Technical Advisory Group on Immunisation, CDC – ang. Centre for Disease Prevention and Control, CDCP – ang. Centers for Disease Control and Prevention, D – błonica, DTaP-HepB-IPV – szczepionka skojarzona przeciw DTaP, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, polio (inaktywowana), DTPa – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa), DTPa-hepB-IPV-Hib – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi wirusowemu zapaleniu wątroby typu B - polio-Haemophilus influenzae typ b, DTPa-IPV – szczepionka skojarzona przeciw DTaP, polio, ECDC – ang. European Centre for Disease Prevention and Control, HBV – wirusowe zapalenie wątroby typu B, Hib – Haemophilus influenzae typ b, IDSA – ang. Infectious Diseases Society of America, IPV – szczepionka przeciw polio (inaktywowana), KRLwP - Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, NHMRC – ang. National Health and Medical Research Council, NHMRC – ang. National Health and Medical Research Council, NHS – ang. National Health Service, NICE – ang. National Institute for Health and care Excellence, Pa – krztusiec, PTA - Polskie Towarzystwo Alergologiczne, PTP - Polskie Towarzystwo Pediatryczne, T – tężec, WHO – (ang. World Health Organization) Światowa Organizacja Zdrowia, WZW B - wirusowe zapalenie wątroby typ B

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono zalecenia z lat 2019-2021 dotyczące szczepień przeciwko krztuścowi, tężcowi, błonicy, poliomyelitis, WZW B lub zakażeniom *H. influenza* typu B na stronie europejskiej European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC), amerykańskiej Advisory Committee On Immunization Practices (ACIP) i Centers for Disease Control and Prevention (CDCP), australijskiej Australian Immunisation Handbook, Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz brytyjskiej służby zdrowia (NHS).

Amerykańskie wytyczne CDCP z 2021 roku wskazują, iż wśród zalecanych szczepionek przeciwko krztuścowi, tężcowi, błonicy, poliomyelitis, WZW B i zakażeniom *H. influenza* typu B dostępne są zarówno szczepionki monowalentne, jak i szczepionki skojarzone: czterowalentne i pięciowalentne. Wśród szczepionek skojarzonych zalecenia CDCP 2021 nie wymieniają szczepionek sześciowalentnych. Jednakże jak wynika z informacji zamieszczonych na stronie FDA¹ w Stanach Zjednoczonych dopuszczona do obrotu jest jedna szczepionka sześciowalentna przeciwko powyższym chorobom (nazwa handlowa Vaxelis).

W dokumencie ACIP z 2019 r. podkreślone są zalety i wady stosowania szczepionek wysokoskojarzonych. Wśród korzyści z ich stosowania wymienione są m.in.: zwiększenie poziomu wyszczepialności, zmniejszanie kosztu transportu i przechowywania szczepionek oraz dodatkowych wizyt lekarskich. Natomiast wśród wad tych szczepionek wymienione są m.in.: zdarzenia niepożądane, które mogą występować częściej po podaniu szczepionki skojarzonej w porównaniu z podaniem oddzielnych antygenów podczas tej samej wizyty, niepewność co do wyboru składu szczepionki skojarzonej i harmonogramu dla kolejnych dawek oraz zmniejszona liczba patogenów, jeśli produkt złożony obejmuje mniej rodzajów jednego konkretnego czynnika chorobotwórczego.

Ponadto na stronie europejskiej organizacji ECDC odnaleziono podsumowanie narodowych programów szczepień z 31 krajów europejskich. We wszystkich europejskich państwach zalecane jest u niemowląt i dzieci

¹ Vaccines Licensed for Use in the United States: <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/vaccines-licensed-use-united-states> dostęp 29.09.2020

przeprowadzenie szczepień przeciwko krztuścowi, WZW B, błonicy, tężcowi, poliomyelitis oraz *Haemophilus influenzae* typu B. Warto zauważyć różnice związane z obowiązkiem szczepień ochronnych, który w zależności od choroby występuje w 9-12 krajach spośród 31; w pozostałych krajach szczepienia są jedynie zalecane. We wszystkich krajach europejskich szczepienia są refundowane z budżetu państwa. Polska jest jedynym krajem, w którym stosowana jest szczepionka pełnokomórkowa przeciwko krztuścowi, wszystkie pozostałe kraje zalecają szczepionkę acelularną. Podsumowanie nie wskazuje, w których krajach stosowane są szczepionki niskowalentne, a w których szczepionki skojarzone.

Brytyjskie wytyczne NHS wskazują, że na terenie Wielkiej Brytanii szczepienie przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, poliomyelitis, H. influenzae typu B oraz WZW B jest zalecane w 8., 12. i 16. tygodniu życia z wykorzystaniem szczepionki 6w1 (DTaP-IPV-Hib-HepB). W wieku 3 lat i 4 miesięcy lub niedługo po zalecane jest szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis szczepionką 4w1 (DTPa-IPV), a następnie w wieku 14 lat zalecane jest szczepienie przeciwko tężcowi, błonicy i poliomyelitis szczepionką 3w1 (Td/IPV).

Australijskie wytyczne AIH z 2019 roku rekomendują szczepienie niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, poliomyelitis, H. influenzae typu B oraz WZW B schematem 5-dawkowym w wieku 2, 4, 6 (z wykorzystaniem szczepionki 6w1 DTPa-hepB-IPV-Hib) i 18 miesięcy (szczepionka 3w1 DTPa) oraz 4 lat (szczepionka 4w1 DTPa-IPV) w przypadku błonicy, krztuśca oraz tężca. Szczepienia na WZW typu B według wytycznych powinny przebiegać w schemacie 4-dawkowym – pierwsza dawka zaraz po urodzeniu (szczepionka monowalentna), kolejne w 2., 4. i 6. miesiącu (z wykorzystaniem szczepionki 6w1 DTPa-hepB-IPV-Hib), natomiast szczepienie przeciwko poliomyelitis w schemacie 4-dawkowym w 2., 4. i 6. miesiącu życia (z wykorzystaniem szczepionki 6w1 DTPa-hepB-IPV-Hib) oraz w 4. roku życia (szczepionka 4w1 DTPa-IPV). W schemacie 4-dawkowym przeprowadza się również szczepienia przeciwko *Haemophilus influenzae* typu B, podając kolejne dawki odpowiednio w 2., 4. i 6. miesiącu życia (szczepionka 6w1 DTPa-hepB-IPV-Hib) oraz 18. miesiącu życia (szczepionka monowalentna Hib).

Wytyczne WHO są ogólne i odnoszą się do roli szczepień ochronnych, schematu dawkowania i wskazują na różnorodność preparatów dostępnych na rynku.

Ponadto w Komunikacie Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 27 października 2020 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 odnaleziono następujące informacje w sprawie szczepień przeciwko krztuścowi, tężcowi, błonicy, poliomyelitis, WZW B lub zakażeniom H. influenzae typu B.

1) Szczepienia przeciw WZW typu B (główne informacje)

- a) Szczepienia podstawowe noworodków i niemowląt są wykonywane trzema dawkami szczepionki według schematu: 0; 1; 6 miesięcy. Pierwsza dawka szczepienia podstawowego jest podawana w ciągu 24 godzin po urodzeniu (najlepiej w ciągu 12 godzin), jeżeli to możliwe jednocześnie ze szczepieniem przeciw gruźlicy. Druga dawka szczepienia podstawowego po 4–6 tygodniach (w zależności od wskazań producenta szczepionki) od dawki poprzedniej, jeżeli to możliwe jednocześnie ze szczepieniem przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi. Trzecia dawka szczepienia podstawowego (uzupełniająca) po 6 miesiącach (w zależności od wskazań producenta szczepionki) od pierwszej dawki.
- b) U dzieci z masą urodzeniową mniejszą niż 2000 g szczepienie przeciw WZW typu B stosuje się w czterodawkowym schemacie szczepienia 0; 1; 2; 12 miesięcy. Dzieci te powinny otrzymać w sumie 4 dawki szczepionki.
- c) U dzieci, u których planuje się szczepienie szczepionką wysokoskojarzoną 6 w 1 należy podać 1 dawkę szczepionki przeciwko WZW typu B w 1 dobie życia, uwzględniając narażenie na zakażenie HBV.
- d) Szczepienia wyrównawcze u osób niezaszczepionych w pierwszym roku życia należy przeprowadzić w możliwie najwcześniejszym terminie, nie później niż do ukończenia 19 roku życia. Szczepienie należy przeprowadzić dawką dla dzieci lub dla dorosłych w zależności od wieku dziecka i według wskazań producenta szczepionki według schematu 0; 1; 6 miesięcy.

2) Szczepienia przeciw ostremu nagminnemu porażeniu dziecięcemu (poliomyelitis)

- a) Pierwszą dawkę szczepienia podstawowego przeciw ostremu nagminnemu porażeniu dziecięcemu (poliomyelitis) podaje się w 4. miesiącu życia, a drugą dawkę – w zależności od wskazań producenta szczepionki – po 6–8 tygodniach. Trzecią dawkę szczepienia podstawowego (uzupełniająca) należy podać w 16. miesiącu życia.
- b) W 6. roku życia należy wykonać szczepienie przypominające.
- c) W przypadku dostępności szczepionki skojarzonej do szczepienia podstawowego i przypominającego można stosować szczepionki skojarzone DTaPIPv-Hib albo DTaP-IPV-Hib-wzWB.

3) Szczepienia przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (główne informacje)

- a) Szczepienia podstawowe przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi są przeprowadzane szczepionką błoniczo-tężcowo-krztuścową (DTP lub DTaP) trzykrotnie w odstępach 6–8 tygodni (w zależności od wskazań

producenta szczepionki) – pierwsza, druga i trzecia dawka szczepienia podstawowego, oraz jeden raz w 2. roku życia – czwarta dawka szczepienia podstawowego (uzupełniająca). Pierwsza dawka szczepionki jest podawana w 2. miesiącu życia, po 6–8 tygodniach od szczepienia przeciw gruźlicy i WZW typu B. Druga dawka – w 4. miesiącu życia (po 6–8 tygodniach od szczepienia poprzedniego). Trzecia dawka – w 5. miesiącu życia (po 6–8 tygodniach od szczepienia poprzedniego). Czwarta dawka – w 16. miesiącu życia.

- b) U dzieci z trwałymi przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepionką błoniczo-tężcowo-krztuścową z pełnokomórkowym komponentem krztuśca oraz u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g w szczepieniach podstawowych należy zastosować szczepionkę błoniczo-tężcowo-krztuścową z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP) – trzykrotnie w 1. roku życia i jeden raz w 2. roku życia, według schematu, jak w pkt a. Natomiast w przypadku orzeczenia trwałego przeciwwskazania do szczepienia przeciw krztuścowi należy zastosować szczepionkę błoniczo-tężcowa (DT) dwukrotnie w 1. roku życia i jeden raz w 2 roku życia (w zależności od wskazań producenta szczepionki). Wówczas w 2. miesiącu życia trzeba podać szczepionkę przeciw WZW typu B, a po 6–8 tygodniach zaszczepić jednocześnie pierwszą dawką szczepionki błoniczo-tężcowej (DT). Po następnych 6–8 tygodniach podać drugą dawkę szczepionki błoniczo-tężcowej (DT).
 - c) Alternatywnie w przypadku dostępności szczepionki skojarzonej do szczepienia podstawowego można stosować szczepionki skojarzone DTaP-IPV Hib albo DTaP-IPV-Hib-wzwB.
 - d) U dzieci, które ukończyły 6. rok życia, a które nie otrzymały dawki przypominającej szczepionki przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTaP) można stosować szczepionki przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi ze zmniejszoną zawartością toksoidu błoniczego i komponentu krztuścowego - Tdap (w zależności od wskazań producenta szczepionki).
- 4) Szczepienia przeciw inwazyjnemu zakażeniu *Haemophilus influenzae* typu b
- a) Pełen schemat szczepienia przeciw inwazyjnemu zakażeniu *haemophilus influenzae* typu b powinien składać się z trzech dawek szczepienia podstawowego podawanych w odstępach 6–8 tygodniowych w 1. roku życia oraz czwartej dawki szczepienia podstawowego (uzupełniającej) podanej w 2. roku życia, o ile producent szczepionki nie wskazuje innego schematu uodpornienia.
 - b) Dzieciom szczepionym od 6. do 12. miesiąca życia pierwsze dwie dawki szczepienia podstawowego powinny być podane w odstępie 6–8 tygodni, następnie trzecia dawka szczepienia podstawowego (uzupełniająca), po upływie roku od podania drugiej dawki.
 - c) Dzieciom powyżej 1. roku życia powinna być podana jedna dawka szczepionki.

Alternatywnie w przypadku dostępności szczepionki skojarzonej do szczepienia podstawowego można stosować szczepionki skojarzone DTaP-IPV Hib albo DTaP-IPV-Hib-WZW B.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Poniżej przedstawiono opinię ekspertów klinicznych Agencji na temat stosowania szczepionki Infanrix hexa w ocenianym wskazaniu. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne (odsetek obecnie stosujących pacjentów)	<p>Sektor prywatny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionki 5w1: 40% • szczepionki 6w1: 20% <p>Sektor publiczny (szczepienia w ramach PSO):</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepionki 3w1: 40% 	<p>Sektor prywatny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pentaxim • Infanrix hexa • Hexacima <p>Sektor publiczny (szczepienia w ramach PSO):</p> <ul style="list-style-type: none"> • DTPa-IPV/HIB + HBV • Infanrix-IPV/HiB + HBV
Istotne klinicznie punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Infanrix hexa: to szczepionka przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) (HBV), poliomyelitis (inaktywowana) (IPV) i przeciwko Haemophilus influenzae typ b (Hib) skoniugowana (adsorbowana). • Infanrix hexa to aktualnie jedyna szczepionka 6w1, która w ChPL ma podaną informację o 88,7% skuteczności przeciwko krztuścowi (przy schemacie 3,4,5 mies.). 	<p>Preparat Hexacima* jest bezpieczny i immunogenny. Umożliwia uodpornienie przeciw sześciu chorobom zakaźnym dzięki podaniu jednej szczepionki.</p> <p>Ułatwia terminową realizacją kalendarza szczepień, zapobieganie chorobom zakaźnym</p> <p>Zaletą szczepionki jest bezkomórkowy składnik krztuśca, który jest lepiej tolerowany niż postać komórkowa tych bakterii zawarta w tradycyjnych szczepionkach.</p> <p>Szczepionka jest dobrze tolerowana.</p>
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego	-	<p>Pewna liczba rodziców noworodków urodzonych o czasie decyduje się obecnie na zaszczepienie swego dziecka płatną szczepionką skojarzoną aby zaoszczędzić dziecku bólu, ale najczęściej decydują się na szczepienie 5-składnikowym preparatem.</p> <p>Mniejsza liczba wkłuć, mniejsza liczba powikłań, mniej wizyt w punkcie szczepień, oszczędność czasu lekarza i pielęgniarki</p>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>Cena – niedostępna dla wielu rodziców, bowiem szczepionkę należy podawać 4 razy w pierwszych 2 latach życia. To około koszt 800-1000 PLN.</p>	<p>Dużym utrudnieniem jest nierozwiązany problem możliwości magazynowania szczepionek odpłatnych na terenie szpitala. Jest to możliwe tylko w tych szpitalach, gdzie istnieje punkt szczepień, co ma miejsce stosunkowo rzadko. W związku z tym chcąc zaszczepić swoje przedwczesnie urodzone dziecko jeszcze w czasie pobytu w szpitalu, rodzice muszą samodzielnie dokonać zakupu szczepionki w aptece, a więc muszą mieć receptę i sami odpowiadają za transport preparatu w odpowiednich warunkach, tj. bez przerwania łańcucha chłodniczego.</p>
Rozwiązania systemowe, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<p>Od wielu lat Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii (publikacja Analiza Przypadków w Pediatrii 2018 rok) postuluje wprowadzenie do PSO szczepionek wysokoskojarzonych. Powyższe stanowisko otrzymało poparcie Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie pediatrii, Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego, Polskiego Towarzystwa Wakcynologicznego, Naczelnej Rady Lekarskiej.</p> <p>W 2020, w 2021 stanowisko Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii jest nadal takie samo (publikacja w Przeglądzie Pediatrycznym 2021). Wprowadzenie szczepionek 6w1 w PSO, bezpłatnie dla wszystkich dzieci to</p>	<p>Noworodki urodzone przedwczesnie, dla których PSO przewiduje 4 szczepienia przeciw WZW B, skorzystałyby bardziej ze szczepionki 6cio niż obecnie podawanej 5cio składnikowej.</p>

Rodzaj technologii	Prof. dr hab. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii
	<p><i>najlepsza opcja, stosowana w wielu krajach europejskich. Polska jest jedynym krajem w Europie, który stosuje szczepionkę DTP (z pełnokomórkową komponenta krztuśca), pomimo znacznie więcej objawów niepożądanych niż przy podawaniu szczepionek p-krztuścowi acelularnych, a jeszcze lepiej 6w1 (Vaccine2018 (36): 5485-5494).</i></p> <p><i>Zespół Ekspertów przy MZ w propozycjach do PSO na 2022 także rekomenduje wprowadzenie szczepionek 6w1 dla wszystkich dzieci (bezpłatnych). „Zgodnie z zaleceniami WHO i Amerykańskiej Akademii Pediatrii (AAP) Polskie Towarzystwo Pediatryczne i Konsultant Krajowy rekomendują wprowadzenie szczepionek skojarzonych, optymalnie 6-składnikowych” (Przegląd Pediatryczny 2020 (40) Nr 2: 19-23.) – jest to szczególnie ważne w okresie COVID-19.</i></p>	
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Nie widzę żadnych problemów.</i>	-
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii	<p><i>Nie widzę żadnych problemów.</i></p> <p><i>Nie ma przekonujących dowodów, że przejście z wP na aP prowadziło do wzrostu zachorowań na krztusiec.</i></p> <p><i>Powrót do szczepionek wP nieakceptowalny (Clin Inf Diseases, 2014 S.A. Plotkin).</i></p>	<i>Nie przewiduje możliwości nadużyć.</i>
Subpopulacja pacjentów, która mogłaby <u>naibardziej skorzystać</u> na stosowaniu ocenianej technologii	<i>Wszystkie dzieci, u których będzie stosowana szczepionka 6w 1 bardzo na tym skorzystają, a także rodzice, zdrowie publiczne (...).</i>	<i>Dla wszystkich niemowląt szczepionki wieloskojarzone są korzystniejsze, niż nieskojarzone, bo oszczędzają liczbę wkłuć, co zmniejsza ból dziecka, ograniczają odczyny i ew. powikłania, pozwalają na sprawniejszą realizację PSO, oszczędzają czas rodziców i personelu medycznego. Lepsza ochrona immunologiczna ma znaczenie w czasie, gdy do kraju dociera duża liczba imigrantów.</i>
Subpopulacja pacjentów, która <u>nie skorzysta</u> ze stosowania ocenianej technologii	<i>Nie skorzystają tylko te dzieci, u których są przeciwwskazania do szczepienia przeciwko krztuścowi (ok. 1%).</i>	-

Skróty: AAP – Amerykańska Akademia Pediatrii, aP, – szczepionka z komponentem bezkomórkowym (acelularnym) w formie skojarzonej 5w1 lub 6w1, ChPL – charakterystyka Produktu Leczniczego, DTP – Szczepionka błoniczo-tężcowo-krztuścowa adsorbowana, PSO – Program Szczepień Ochronnych, wP – szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi z komponentem pełnokomórkowym krztuśca, WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

* ekspert w stanowisku wskazuje szczepionkę wysokoskojarzoną Hexacima zamiast Infanrix hexa, spowodowane jest to prawdopodobnie błędem pisarskim.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z informacjami opublikowanymi na stronie Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny² w Polsce obecnie zarejestrowane są następujące rodzaje szczepionek dla dzieci:

1. Przeciw błonicy lub tężcowi lub błonicy i tężcowi:
 - szczepionka **d/D**, przeciw błonicy, podmiot odp.: IBSS Biomed S.A.;
 - szczepionka **Tetana**, przeciw tężcowi, IBSS;
 - szczepionka **T**, przeciw tężcowi, IBSS Biomed S.A.;
 - szczepionka **Clodivac (Td)**, przeciw błonicy i tężcowi, IBSS Biomed S.A.;
 - szczepionka **DT** przeciw błonicy i tężcowi, IBSS Biomed S.A.;
2. Przeciw krztuścowi, błonicy i tężcowi (3w1):
 - szczepionka **DTP** (pełnokomórkowa), IBSS Biomed S.A.;
 - szczepionka **Infanrix DTPa (DTPa)**, GlaxoSmithKline Biologicals S.A.;
 - szczepionka **Adacel (Tdap)**, Sanofi Pasteur S.A.;
 - szczepionka **Boostrix (DTap)**, GlaxoSmithKline Biologicals S.A.;
 - szczepionka **Tdap Szczepionka SSI (DTaP)**, AJ Vaccines A/S;
3. Przeciw błonicy, tężcowi i poliomyelitis (3w1)
 - szczepionka **Dultavax (Td-IPV)**, Sanofi Pasteur S.A.;
4. Przeciw krztuścowi, błonicy, tężcowi i poliomyelitis (4w1):
 - szczepionka **Infanrix IPV (DTaP-IPV)**, GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
 - szczepionka **Tetrixim (Tdap-IPV)**, Sanofi Pasteur S.A.;
 - szczepionka **Boostrix Polio (Tdap-IPV)**, GlaxoSmithKline Biologicals S.A.;
5. Przeciw krztuścowi, błonicy, tężcowi, poliomyelitis i Haemophilus influenzae typ b (5w1):
 - szczepionka **Pentaxim (DTaP-IPV+Hib)**, Sanofi Pasteur S.A.
 - szczepionka **Infanrix-IPV+Hib (DTaP-IPV+Hib)**, GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
6. Przeciw krztuścowi, błonicy, tężcowi, poliomyelitis, Haemophilus influenzae typ b i wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (6w1):
 - szczepionka **Infanrix Hexa (DTaP+IPV+Hib+wzwb)**, GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
 - szczepionka **Hexacima (DTaP+IPV+Hib+wzwb)**, GlaxoSmithKline Biologicals S.A.
7. Przeciw poliomyelitis:
 - szczepionka **Imovax Polio**, Sanofi Pasteur S.A.;
8. Przeciw Haemophilus influenzae typ b:
 - szczepionka **Act-HIB**, Sanofi Pasteur S.A.;
 - szczepionka **Hiberix**, GlaxoSmithKline Biologicals S.A.;
9. Przeciw WZW typu B:
 - szczepionka **Engerix B – dawka 0,5 ml i 1 ml**, GlaxoSmithKline Biologicals S.A.;
 - szczepionka **Euvax B – dawka 0,5 ml i 1 ml**, LG Life Sciences Poland Sp. z o.o.;

Wg informacji zawartych na stronie NIZP-PZH nie wszystkie zarejestrowane w Polsce szczepionki 3w1 przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi stosowane do szczepień w ramach PSO są dostępne na rynku.

Zgodnie z aktualnym komunikatem Głównego Inspektora Sanitarnego z dn. 27.10.2020 roku w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2021 [GIS PSO 2021], obecnie w Polsce pełnym finansowaniem objęte są:

- skojarzona szczepionka przeciw błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (DTP),

² <https://szczepienia.pzh.gov.pl/wszystko-o-szczepieniach/lista-dostepnych-szczepionek/> (dostęp: 18.05.2021 r.)

- inaktywowana szczepionka przeciw poliomyelitis (IPV),
- szczepionka przeciw inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b (Hib),
- szczepionka przeciw WZW B.

Ponadto w PSO wskazano, że alternatywnie w przypadku dostępności szczepionki skojarzonej do szczepienia podstawowego można stosować szczepionki wysokoskojarzone DTaP-IPV-Hib (5w1) albo DTaP-IPV-Hib-WZW B (6w1).

Natomiast u dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepionką pełnokomórkową oraz 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 lub DTPa). Ponadto w przypadku dostępności do szczepionek wysokoskojarzonych stosuje się wariant szczepień z użyciem szczepionki wysokoskojarzonej DTaP-IPV-Hib. W przypadku dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi szczepienie jest przeprowadzane szczepionką błoniczo-tężcową (DT) – według wskazań producenta szczepionki.

Źródło: OT.4330.12.2020, PSO 2021

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> • Szczepionki wysokoskojarzone 5w1 i 6w1 	<p><i>W Polsce aktualną praktykę w analizowanych wskazaniach stanowi finansowany ze środków publicznych Program Szczepień Ochronnych 2021. (...) PSO 2021 uwzględnia także wariant szczepień z użyciem szczepionki wysokoskojarzonej DTaP-IPV-Hib (5w1) albo DTaP-IPV-Hib-WZW B (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.</i></p> <p>Ponadto wnioskodawca wskazał, że szczepionki 5w1 i 6w1 są standardami w zagranicznych kalendarzach szczepień.</p> <p>Co więcej wnioskodawca powołuje się również na opinię Konsultanta Krajowego ds. Pediatrii, w której to zaproponowano zmiany w PSO na 2019 r. Jedną z proponowanych zmian było wprowadzenie szczepionek wysokoskojarzonych zawierających bezkomórkowy komponentem krztuśca.</p>	<p>Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów należy uznać za zasadny. Jednakże należy wskazać, że w przypadku szczepionki 6w1 pomimo jej uwzględnienia w PSO na 2021 r., nie ogłoszono dotychczas przetargu na jej finansowanie. Z tego względu należy traktować tę szczepionkę jako komparator dodatkowy.</p> <p>Ponadto zdaniem Agencji za komparatory dla szczepionki Infanrix hexa należy również uznać szczepionkę 3w1 z pełnokomórkowym komponentem krztuśca (DTwP) oraz szczepionkę 4w1 z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP-IPV). Wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych argumentuje m.in., że z analizy zamówień publicznych Ministra Zdrowia, na które powołują się analitycy Agencji (ZZP-05/20) wynika, że szczepionka 4w1 jest finansowana w celu realizacji szczepień wśród dzieci do 6 roku życia, a zatem w populacji znacznie szerszej niż wnioskowana populacja docelowa. Zdaniem analityków Agencji powyższe nie wyklucza zastosowania ww. szczepionki w analizowanej populacji. W przypadku szczepionki 3w1 wnioskodawca powołuje się na opinię Konsultanta Krajowego ds. Pediatrii, w której zaproponowano zmianę zapisów PSO, dotyczących podstawowego schematu szczepień. Zdaniem Konsultanta podstawowy schemat szczepień powinien obejmować szczepionki wysokoskojarzone. Ponadto wnioskodawca wskazuje, że <i>Polska jest jedynym krajem, w którym w Programie Szczepień Ochronnych uwzględniona jest jeszcze szczepionka pełnokomórkowa przeciwko krztuścowi, wszystkie pozostałe kraje zalecają szczepionkę acelularną.</i> Niemniej szczepionka 3w1 pozostaje podstawowym, refundowanym w ramach PSO schematem szczepień, o czym świadczą przeprowadzone w ubiegłym roku przetargi ZZP-05/20, ZZP-06/20, a także nowo ogłoszony przetarg z 2021 r. (ZZP-67/21). Powyższe stanowisko potwierdza również opinia eksperta Agencji – prof. Jackowskiej – Konsultanta Krajowego ds. Pediatrii, która wskazała, że obecnie w sektorze publicznym stosuje się szczepionkę 3w1, a po objęciu refundacją szczepionki Infanrix hexa, przejmie ona 10% udziału szczepionki 3w1.</p> <p>Biorąc pod uwagę powyższe analitycy Agencji pozostają przy stanowisku, iż szczepionka 3w1 (DTwP) i 4w1 (DTaP-IPV) powinny stanowić komparator dla szczepionki Infanrix hexa.</p>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy


4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności immunologicznej (immunogenności) i bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa (6w1) podawanej w schemacie 3 dawek pierwotnych i jednej dawki uzupełniającej, w celu zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW typu B, *poliomyelitis* i zakażeniu wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ B względem wysokoskojarzonych szczepionek 6w1 (Hexacima) oraz 5w1 (Infanrix IPV/Hib, Pentaxim podawanych w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B) stosowanych w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego u zdrowych dzieci do 2. r.ż.

Dodatkowo wnioskodawca zdecydował o przedstawieniu oceny efektywności klinicznej szczepionki Infanrix hexa stosowanej w koadministracji ze szczepionkami przeciwko rotawirusom, pneumo- i/lub meningokokom oraz oceny efektywności klinicznej szczepionki w populacji z grup ryzyka tj. dzieci przedwcześnie urodzonych i/lub z niską masą urodzeniową.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (kryteria dotyczące przeszukania baz głównych)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja*	<p>Zdrowe niemowlęta i dzieci do 2. r.ż., które zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem są objęte szczepieniem ochronnym przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniu wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego.</p> <p>Dodatkowo, do raportu włączono populację dzieci z grupy ryzyka tj. dzieci urodzone przedwcześnie lub/i z niską masą urodzeniową).</p>	Niezgodna z kryteriami włączenia.	<p>Populacja dzieci z grupy ryzyka tj. dzieci urodzone przedwcześnie lub/i z niską masą urodzeniową została włączona jako populacja dodatkowa, pomimo iż zgodnie z ChPL i wnioskiem stanowi populację docelową. Agencja zwróciła uwagę na powyższe w ramach pisma w sprawie wymagań minimalnych.</p> <p>W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż populacja ta została uwzględniona w analizie klinicznej, przedstawiono również dodatkowe dowody dotyczące komparatorów. Nie zmieniono jednak zapisu o dodatkowym włączeniu populacji z grup ryzyka.</p> <p>Powyższe nie ma znaczenia w kontekście wiarygodności przeprowadzonej analizy.</p>
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Szczepionka Infanrix hexa przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) (HBV), <i>poliomyelitis</i> (inaktywowana) (IPV) i przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib) skoniugowana (adsorbowana) w postaci proszku i zawiesiny do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego. <ul style="list-style-type: none"> Szczepienie pierwotne – 3 dawki (po 0,5 ml) Szczepienie uzupełniające – 1 dawka 	Inne niż wymieniona np.: nieadekwatne szczepienie skojarzone (np. z niezarejestrowaną lub niedostępną w Polsce szczepionką przeciwko WZW B, rotawirusom, pneumo- i meningokokom) lub podanie szczepionki w nieadekwatnym schemacie (np. 2+1, tzn. 2 dawki w ramach szczepienia pierwotnego i 1 jako szczepienie uzupełniające), brak przedstawionego schematu dawkowania, brak informacji pozwalających na jednoznaczne określenie jaką szczepionkę	Należy zauważyć, iż przedmiotem oceny jest wyłącznie podawanie szczepionki Infanrix hexa w schemacie 3+1. Zgodnie z ChPL produkt może być również stosowany w schemacie 2+1.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> Dodatkowo: szczepionka Infanrix hexa podawana w koadministracji z dostępnymi w Polsce szczepionkami przeciwko rotawirusom (Rotarix, RotaTeq), pneumo- (Synflorix, Prevenar 13) i/lub meningokokom (Meningitec, NeisVac-C, Nimenrix). 	uwzględniono w badaniu, stosowanie nieadekwatnej szczepionki (innej niż Infanrix hexa).	
Komparator	<p>Szczepionki 5w1 (wraz z doszczepieniem HBV):</p> <ul style="list-style-type: none"> Pentaxim (Pentavac) Infanrix – IPV+Hib <p>Szczepionki 6w1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Hexacima (Hexyon, Hexaxim) 	Niezgodny z kryteriami włączenia.	<p>Uwagi dotyczące wyboru jako komparatora jedynie szczepionek 5w1 i 6w1 i pominięcia szczepionek 3w1 i 4w1 zostały przedstawione w rozdziale 3.6</p>  <p>Ponadto ze względu na fakt, iż szczepionka Hexacima nie została dotychczas objęta refundacją ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych, ani nie przeprowadzono dotychczas żadnego postępowania przetargowego na jej zakup w ramach PSO, analitycy Agencji uznali ją za komparator dodatkowy.</p>
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji) Średnia geometryczna stężenia (ang. <i>geometric mean antibody concentration</i>, GMC) lub miana (ang. <i>geometric mean titer</i>, GMT) przeciwciał <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ocena dot. reaktywności i bezpieczeństwa: zgony, utraty/rezygnacje z badania, zdarzenia niepożądane (miejscowe oraz ogólne niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie odczyny poszczepienne, niespodziewane lub spodziewane odczyny poszczepienne, natychmiastowe odczyny poszczepienne). 	<ul style="list-style-type: none"> Niezgodny z założeniami APD, inne niż wymienione Punkty końcowe z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki Nieadekwatny sposób przedstawienia danych (tj. uniemożliwiający ekstrakcję danych dla analizowanej populacji, brak wyników dot. immunogenności w odniesieniu do antygenów wchodzących w skład szczepionki Infanrix hexa) 	<p>Obrane w analizie wnioskodawcy punkty końcowe są punktami surogatowymi, niemniej stanowią punkty końcowe, wymieniane w Wytycznych EMA 2018 „Guideline on clinical evaluation of vaccine”, jako wykorzystywane w badaniach porównawczych dotyczących immunogenności.</p>
Typ badań	<p><u>Przeglądy systematyczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeglądy systematyczne spełniające 4 z 5 kryteriów Cook'a 1997 <p><u>Efektywność eksperymentalna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych (w badaniach dotyczących subpopulacji dzieci z grup ryzyka dopuszczono włączenie prospektywnych badań klinicznych bez randomizacji; w przypadku badań dotyczących stosowania Infanrix hexa w koadministracji dopuszczono przedstawienie wyników wyłącznie dla grupy stanowiącej przedmiot oceny) W przypadku braku badań head to head możliwość przeprowadzenia analizy 	<ul style="list-style-type: none"> Opisy przypadków (poza dodatkowym bezpieczeństwem) Opracowania pogładowe, przeglądy niesystematyczne 	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>pośredniej przez wspólną grupę referencyjną</p> <p><u>Efektywność praktyczna:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real world data, RWD; real world evidence, RWE) oceniające szczepionkę Infanrix hexa podawaną w schemacie 3+1 <p><u>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające istotne informacje 		
Inne	Publikacje w językach: angielskim i polskim, doniesienia dostępne w postaci pełnych tekstów	Badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze, publikacje w języku innym niż predefiniowany.	-

*w przypadku badań wtórnych nie ograniczono wyszukiwania do wieku

D – błonica, T- tężec, Pa – krztusiec, HBV – *Hepatitis B Virus* IPV – *poliomyelitis*, Hib – *Haemophilus influenzae* typ b, WZW B – wirusowe zapalenie wątroby typu B, RWD – ang. *real world data*, RWE – ang. *real world evidence*

W ramach uzupełnienia analiz, w odpowiedzi na pismo w sprawie niespełniania przez analizy wnioskodawcy wymagań minimalnych,

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

Wnioskodawca przeprowadził przegląd badań w następujących medycznych bazach danych: Medline (via PubMed), Embase, Cochrane Library (w przypadku przeglądów systematycznych zawężono wyszukiwanie do: *The Cochrane Database of Systematic Reviews* i *Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*) w dniu 3.04.2019 r. (pierwotna wersja raportu firmy NUEVO HTA) (aktualizacja: 11.12.2020 r.) oraz przeszukał rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov i clinicaltrials.eu).

Sprawdzono również referencje zawarte w publikacjach zidentyfikowanych badań pierwotnych oraz poszukiwano doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

W przypadku wyszukiwania badań pierwotnych dokonano przeglądu w czasopismach *Journal of Vaccines & Vaccination*, *Vaccine*, *Szczepienia (Medycyna Praktyczna)* oraz na stronach organizacji: Polskiego Towarzystwa Wakcynologii, Advisory Committee on Immunization Practices, World Health Organization (WHO), American Academy of Family Physician, American College of Obstetricians and Gynaecologist.

Badania niepublikowanych i badań w toku wyszukiwano w rejestrach badań klinicznych dnia 14.12.2020 r. (aktualizacja wyszukiwania z dnia 1.04.2019 r.).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych zostało przeprowadzone poprawnie w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł. Selekcja badań została przeprowadzona przez dwie osoby.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy zidentyfikowano 7 opracowań wtórnych, spełniających kryteria włączenia do analizy. W 6 przeglądach: Tozzi 2007 (szczepionki podawane w koadministracji ze szczepionką przeciw pneumokokom), Dhillon 2010, Bulik 2018 (analiza bezpieczeństwa), Dolhain 2019, Dolhain 2020 oraz Mukherjee 2021 (analiza bezpieczeństwa) oceniano immunogenność i/lub bezpieczeństwo stosowania szczepionki Infanrix hexa w populacji zdrowych niemowląt i dzieci do drugiego roku życia. W przeglądzie Chiappini 2019 oceniano immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionek wysokoskojarzonych 6w1

(w tym Infanrix hexa) u dzieci urodzonych przedwcześnie względem dzieci urodzonych w terminie. W ramach uzupełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił również wyniki dwóch przeglądów niższej jakości McCormack 2013 i Syed 2019.

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu odnaleziono łącznie 29 badań opisanych w 49 publikacjach.

Do głównej analizy wnioskodawcy włączono 6 randomizowanych badań klinicznych (RCT), w których szczepionkę Infanrix Hexa porównano bezpośrednio ze szczepionkami:

- 5w1 – Infanrix IPV/Hib w koadministracji z monowalentną szczepionką przeciw WZW B w populacji dzieci zdrowych – 3 RCT:
 - Zepp 2004 – opisujące 2 badania RCT (A i B), w których oceniono immunogenność i bezpieczeństwo pierwotnego szczepienia w 3. 4. i 5. mies. życia dzieci. Bezpieczeństwo i skuteczność szczepienia uzupełniającego opisano w publikacjach Heininger 2007 i Saenger 2005. W publikacji Heininger 2007 oceniono szczepienie uzupełniające szczepionką Infanrix hexa w 12-18 mies. życia w populacji dzieci z badania A i przeprowadzono analizę długotrwałego utrzymania się poziomu przeciwciał u dzieci w wieku 4-6 lat po szczepieniu uzupełniającym (dzieci włączone do analizy bezpieczeństwa szczepienia uzupełniającego z zastosowaniem Infanrix hexa i Infanrix-IPV/Hib+HBV z badania B oraz z badania postmarketingowego)
 - Cheng 2004 – w którym bezpośrednio porównano szczepienie pierwotne z zastosowaniem Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib u dzieci w 1,5., 3. i 5. mies. życia, które przy urodzeniu otrzymywały szczepienie przeciw WZW B
 - Arístegui 2003 – w którym szczepionki podawano w 2., 4. i 6. mies. życia;
- 6w1 – Hexacima – 3 RCT:
 - Becerra Aquino 2012 i Lanata 2012 – w którym szczepionki podawano w 2., 4. i 6. mies. życia dzieci
 - Prymula 2018 – w którym ww. szczepionki podawano w koadministracji ze szczepionką przeciwko pneumokokom (Prevenar 13) oraz rotawirusom (RotaTeq).

Ze względu na brak odnalezienia badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię ze szczepionką 5w1 Pentaxim w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW B do analizy włączono badania umożliwiające porównanie powyższych szczepionek w sposób pośredni metodą Buchera przez wspólny komparator, który stanowi szczepionka Hexacima. Uwzględniono jedynie badania, w których dzieci nie otrzymywały dodatkowej szczepionki przeciw WZW B zaraz po urodzeniu. Do ramienia szczepionki Pentaxim włączono 2 RCT, w których porównano immunogenności i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Pentaxim (DTPa-IPV/PRP-T) w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW B vs Hexacim (DTaP-IPV-HB-PRP-T):

- Ceyhan 2017 – w którym szczepienie pierwotne podano w 2., 3., 4. mies. życia, a szczepienie uzupełniające w 15.-18. mies. życia
- Tregnaghi 2011 (dwie publikacje: Tregnaghi 2011 i Tregnaghi 2012) – w którym szczepienie pierwotne podano w 2., 4. i 6. mies. życia, a szczepienie uzupełniające w 18. mies. życia.

W ramieniu szczepionki Infanrix hexa włączono 2 wyżej opisane badania bezpośrednio porównujące Infanrix hexa ze szczepionką Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012).

Wnioskodawca w celu przeprowadzenia pełnej oceny efektywności klinicznej Infanrix hexa przedstawił dodatkowo badania przeprowadzone w populacji z grupy ryzyka tj.: dzieci urodzonych przedwcześnie lub/i z niską masą urodzeniową. Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie produktu Infanrix hexa z komparatorem w grupach ryzyka, przedstawiono badania, w których porównywano immunogenność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji u dzieci urodzonych przedwcześnie w porównaniu do dzieci urodzonych w terminie. Łącznie do analizy włączono 5 badań:

- Omeñaca 2005 wraz z 3 publikacjami: Omeñaca 2007, Omeñaca 2007b i Omeñaca 2010 – dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa szczepień pierwotnych i uzupełniających
- Vazquez 2008 dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa szczepień pierwotnych i uzupełniających
- oraz 3 badania, w których szczepionka Infanrix hexa podawana była w koadministracji: z 10-walentną szczepionką przeciw pneumokokom Synflorix (Omeñaca 2011, Rouers 2020) oraz w koadministracji

z 13-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom (Prevenar 13) i szczepionką przeciw meningokokom (Meningitec) (Martinon-Torres 2015).

Ponadto, w ramach analizy dodatkowej w analizie wnioskodawcy przedstawiono wyniki 16 RCT oceniających szczepionkę Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionkami przeciw:

- rotawirusom – 1 RCT (Ciarlet 2009),
- pneumokokom – 4 RCT (Huu 2013 (szczepionka 10-walentna), Kieninger 2010 (2 publikacje Kieninger 2010 i Gimenez-Sanchez 2011) Vesikari 2017a, Prymula 2017 (2 publikacje: Prymula 2017 i Carmona Martinez 2019) (szczepionka 13-walentna),
- meningokokom – 4 RCT (Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007, Wysocki 2010),
- meningokokom i/lub pneumokokom (5 RCT: Wysocki 2009 (3 publikacje: Wysocki 2009, Chevallier 2009, Knuf 2009), Gimenez-Sanchez 2011, Martinon-Torres 2012, Poellabauer 2013, Merino-Arribas 2017 (2 publikacje: Merino-Arribas 2017 i Merino-Arribas 2018),
- rotawirusom i/lub pneumokokom (2 RCT: Szenborn 2013, Klein 2019).

W ramach przeglądu nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność praktyczną szczepionki Infanrix hexa podawanej w schemacie 3+1.

Jednakże ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa oprócz danych z ChPL oraz informacji publikowanych na stronach EMA, URPLiPB i FDA do analizy wnioskodawcy włączono badania obserwacyjne/interwencyjne bez grup kontrolnych: Lackmann 2004, Kemmeren 2017, Lin 2012, Puente 2020 oraz opisy i serie przypadków: Górczyca 2014, Vigo 2017, Kienast 2008, Sonczyk-Zapała 2013, Heininger 2016, Mantadakis 2010, Agier 2019, w których oceniano bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej zaprezentowano charakterystykę 7 badań włączonych do analizy wnioskodawcy. W ramach niniejszej analizy przedstawiono badania porównujące bezpośrednio immunogenność i bezpieczeństwo Infanrix hexa vs Infanrix IPV/Hib + WZW B (Zepp 2004, Chang 2004 i Aistegui 2003) oraz badania wykorzystane do przeprowadzenia porównania pośredniego przez wspólny komparator (Hexacima) pomiędzy Infanrix hexa a Pentaxim, tj.: 2 badania bezpośrednio porównujące Infanrix hexa z Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012) oraz 2 badania bezpośrednio porównujące Pentaxim z Hexacima (Cayhan 2017 i Tregnahgi 2011).

W ramach niniejszej analizy nie przedstawiono charakterystyki i wyników badań dotyczących stosowania Infanrix hexa w koadministracji z innymi szczepionkami, natomiast wyniki badań dotyczących populacji z grup ryzyka zaprezentowano w sposób skrótowy.

Szczegółową charakterystykę badań włączonych do analizy wnioskodawcy dodatkowo w ramach analizy immunogenności i bezpieczeństwa szczepienia w populacji z grup ryzyka przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 10, natomiast badania dotyczące stosowania szczepionki Infanrix hexa w koadministracji z innymi szczepionkami w rozdziałach od 11 do 16.

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
Porównanie bezpośrednie – Infanrix hexa vs Infanrix IPV/Hib + WZW B			
<p>Zepp 2004 (Zepp 2004, Saenger 2005, Heininger 2007)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (Zepp 2004 – 21 ośrodków, Heininger 2007 33 ośrodki - Niemcy), randomizowane, otwarte</p> <p><u>Randomizacja:</u> – Zepp 2004: 3:1 – Heininger 2007 (badanie B): 1:1 – Saenger 2005 (badanie A: 3:1:1 (Infanrix hexa, Infanrix-IPV/H b + HBV oraz Infanrix-IPV/H b)</p> <p><u>Hipoteza badania:</u> – non-inferiority</p> <p>Szczepienie pierwotne</p> <p><u>Interwencje:</u> – Infanrix hexa – 3 dawki (w 3., 4., 5. mies. życia)</p> <p><u>Komparator:</u> – Infanrix IPV/Hib + HBV (EnergiX-B) – 3 dawki (w 3., 4., 5. mies. życia) + 2 dawki (3., 5. mies. życia) – Infanrix IPV/Hib (Saenger 2005) (nie analizowano)^A</p> <p>Szczepienie uzupełniające</p> <p><u>Interwencje:</u> – Badanie A i B – Infanrix hexa – 1 dawka (w 12 – 18. mies. życia)</p> <p><u>Komparator:</u> – Infanrix IPV/Hib + HBV (EnergiX-B) – 1 dawka (w 12. – 18. mies. życia) – Infanrix IPV/Hib (Saenger 2005) 1 dawka (w 12. – 18. mies. życia)^A</p> <p>Interwencje podawane były domięśniowo, w przednio-boczną część uda</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> – niemowlęta (płeć męska i żeńska) w wieku 8-16 tygodni (Zepp 2004) – szczepienie uzupełniające: dzieci w wieku 12-18 mies., które otrzymały 3 dawki Infanrix hexa lub Infanrix-IPV/Hib+HBV w 3., 4., 5. mies. życia (Heininger 2007) – pisemna zgoda rodziców na udział dzieci w badaniu</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> – Zepp 2004 – wystąpienia po podaniu szczepionki: zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, nadwrażliwości, gorączki $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ (mierzonej per rectum), epizodów hipotonii-hiporeaktywności lub niepohamowanego płaczu przez 3h (w ciągu 48h od szczepienia) – przeciwwskazania do stosowania szczepionki zgodnie z ChPL badanych szczepionek (Saenger 2005) – 30 dni przed szczepieniem uzupełniającym wystąpienie gorączki lub choroby przebiegającej z gorączką, drgawką w wywiadzie, przewlekłą chorobą autoimmunologiczną (Heininger 2007)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> <u>Szczepienie pierwotne</u> – Badanie A o Infanrix hexa – 562 (pacjenci uwzględnieni w analizie immunogenności – 474) o Infanrix-IPV/Hib + HBV – 188 – Badanie B o Infanrix hexa – 1601 o Infanrix-IPV/Hib + HBV – 532 Szczepienie uzupełniające (Saenger 2005)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – seroprotekcja lub odpowiedź na szczepienie (krztusiec)*: <ul style="list-style-type: none"> o Szczepienie pierwotne <ul style="list-style-type: none"> ▪ w okresie 1 mies. po szczepieniu pierwotnym Infanrix hexa (badanie A) ▪ po 3 dawkach Infanrix hexa lub Infanrix IPV/H b + HBV – przed szczepieniem uzupełniającym (7-12 mies. po szczepieniu pierwotnym (Heininger 2007) o szczepienie uzupełniające – w okresie 1 mies. po szczepieniu pierwotnym Infanrix hexa (Heininger 2007) o szczepienie pierwotne i uzupełniające – po 4 dawkach szczepionki po okresie 3,5-4 lat od momentu szczepienia uzupełniającego – średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT) <ul style="list-style-type: none"> o szczepienie pierwotne – w okresie 1 mies. po szczepieniu pierwotnym Infanrix hexa (badanie A) o szczepienie uzupełniające – w okresie 1 mies. po szczepieniu pierwotnym Infanrix hexa (Heininger 2007) o szczepienie pierwotne i uzupełniające – po 4 dawkach szczepionki po okresie 3,5-4 lat od momentu szczepienia uzupełniającego

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
	<p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zepp 2004 (badania A i B): 30 dni po podaniu szczepienia pierwotnego - Heininger 2007 (badanie B): 30 dni od podania szczepienia uzupełniającego (seroprotekcja) oraz po 4 dniach od szczepienia (bezpieczeństwo); dodatkowo zanalizowano seroprotekcję u dzieci w 3., 5., 6. roku życia - Saenger 2005 (badania A i B): po 4 dniach od podania szczepienia (bezpieczeństwo) <p><u>Analiza danych:</u> Analiza ITT zachowana dla pkt. Końcowych: zgony, utrata z badania.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Badanie A <ul style="list-style-type: none"> o Infanrix hexa – 693 o Infanrix-IPV/Hib + HBV – 230 - Badanie B <ul style="list-style-type: none"> o Infanrix hexa – 4032 o Infanrix-IPV/Hib + HBV – 4018 - Badanie długoterminowej seroprotekcji (Heininger 2007) <ul style="list-style-type: none"> o Infanrix hexa – 89 o Infanrix-IPV/Hib + HBV – 36 <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bezpieczeństwo (A i B): <ul style="list-style-type: none"> o Infanrix hexa – 42 o Infanrix IPV/Hib +HBV – 12 	<ul style="list-style-type: none"> - zgony - utrata dzieci z badania (brak włączenia do oceny immunogenności i analizy bezpieczeństwa) - ciężkie zdarzenia niepożądane – 1 mies. po ostatnim szczepieniu pierwotnym lub uzupełniającym - niepożądane odczyny poszczepienne ogółem lub 3. stopnia, miejscowe i ogólne odczyny poszczepienne lub wymagające interwencji medycznej**
<p>Cheng 2004</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> GlaxoSmithKline Biologicals</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoośrodkowe (Singapur), randomizowane, otwarte</p> <p><u>Randomizacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak informacji o metodzie <p><u>Hipoteza badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak informacji <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Infanrix hexa – 3 dawki (w 1,5, 3., 5. mies. życia) - HBV – 1 dawka po urodzeniu <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Infanrix IPV/Hb – 3 dawki (w 1,5, 3., 5. mies. życia) - HBV – 1 dawka po urodzeniu a następnie 2 dawki HBV w 1. i 5. mies. życia <p>Szczepionki podawano domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część uda</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 30 dni po podaniu szczepienia pierwotnego <p><u>Analiza danych:</u> Nie analizowano punktów końcowych w populacji ITT.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdrowe niemowlęta w wieku 8–12 tyg. - dzieci wcześniej nie szczepione, które nie chorowały na błonicę, tężec, WZW typu B, krztusiec, <i>poliomyelitis</i> lub zakażenia wywołane <i>Haemophilus influenzae</i> typ b <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - udział w innym badaniach klinicznych - wada wrodzona lub ciężka choroba przewlekła - choroba neurologiczna lub napady padaczkowe w wywiadzie - zdiagnozowana lub spodziewana dysfunkcja układu immunologicznego - dzieci urodzone przez matki HIV(+) i/lub HBsAg (+) - ostra choroba lub gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (temperatura mierzona per rectum) - alergia na którykolwiek ze składników szczepionki - terapia immunosupresyjna, terapia immunoglobulinami lub przetaczanie składników krwi w okresie 2 mies. przed włączeniem do badania lub podczas jego trwania - otrzymanie innej szczepionki 30 dni przed rozpoczęciem lub podczas trwania badania <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Infanrix hexa – 75 o Infanrix-IPV/Hib + HBV – 75 <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Brak informacji 	<ul style="list-style-type: none"> - seroprotekcja lub seropozytywność przed rozpoczęciem szczepień oraz 1 mies. po 2. i 3. dawce szczepień - średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT) przed szczepieniem oraz 1 mies. po 2. i 3. dawce szczepień - ciężkie zdarzenia niepożądane – 1 mies. po ostatnim szczepieniu pierwotnym - niepożądane odczyny poszczepienne ogółem, miejscowe i ogólne odczyny poszczepienne ogółem lub 3. stopnia***
<p>Arístegui 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> SmithKline Beecham SA</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloośrodkowe (9 ośrodków (Hiszpania)), randomizowane, otwarte</p> <p><u>Randomizacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - brak informacji o metodzie <p><u>Hipoteza badania:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdrowe dzieci urodzone przez matki HBsAg (-) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - alergia lub reakcja na szczepionkę stwierdzona w wywiadzie 	<ul style="list-style-type: none"> - seroprotekcja lub odpowiedź poszczepienna (krztusiec)* w okresie 1 mies. po podaniu 3 dawek szczepienia - średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w okresie

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> brak informacji <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Jnfanrix hexa – 3 dawki (w 2., 4., 6. mies. życia) <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Infanrix IPV/H b – 3 dawki (w 2., 4., 6. mies. życia) HBV (Energix-B) – 3 dawki (w 2., 4., 6. mies. życia) <p>Szczepionki podawano domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część uda</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 30 dni po podaniu szczepienia pierwotnego <p><u>Analiza danych:</u></p> <p>Nie analizowano punktów końcowych w populacji ITT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> otrzymywanie immunoglobulin i/lub składników krwi napady padaczkowe lub choroba neurologiczna w wywiadzie równoczesne przyjmowanie innej szczepionki w czasie trwania badania (za wyjątkiem szczepionki na gruźlicę) <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Infanrix hexa – 123 Infanrix-IPV/Hib + HBV – 118 <p><u>Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie immunogenności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Infanrix hexa – 40 Infanrix-IPV/Hib + HBV – 31 <p><u>Liczba pacjentów uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Infanrix hexa – 120 Infanrix-IPV/Hib + HBV – 115 <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Brak informacji 	<ul style="list-style-type: none"> 1 mies. po 3. dawce szczepienia wyłączenie z analizy bezpieczeństwa (utrata pacjentów z badania) ciężkie zdarzenia niepożądane – 1 mies. po ostatnim szczepieniu pierwotnym niepożądane odczynny poszczepienne ogółem oraz 3. stopnia (miejscowe i ogólne odczynny poszczepienne ogółem lub 3. stopnia), niespodziewane odczynny poszczepienne ogółem oraz związane z zastosowaną szczepionką****
Badania włączone do porównania pośredniego – Infanrix hexa vs Pentaxim			
Infanrix hexa vs Hexacima			
<p>Lanata 2012</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Sanofi Pasteur</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Wskazano, iż autorzy badania nie otrzymali bezpośrednich środków finansowych od sponsora</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednośrodkowe (Peru), randomizowane, single-blind (zaślepienie osoby oceniającej wynik (ang. <i>outcomes assessor</i>), otwarte</p> <p><u>Randomizacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przydział losowy z użyciem listy randomizacyjnej: 1:1 <p><u>Hipoteza badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> non-inferiority – Hexacima nie gorsza niż Infanrix hexa w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji dla antygenu HBs (z poziomem przeciwciał ≥ 10 mIU/mL) uzyskanego w 1 mies. po podaniu trzech dawek porównywanych szczepionek. Margines dla spełnienia hipotezy przyjęto na poziomie 10% (dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności ma wynosić powyżej -10%) <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Jnfanrix hexa – 3 dawki (w 2., 4., 6. mies. życia) <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Hexaxim – 3 dawki (w 2., 4., 6. mies. życia) <p>Szczepionki podawano domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część uda</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <p>1 mies. (immunogenność) lub 6 mies. (bezpieczeństwo) po podaniu 3 dawki szczepienia pierwotnego</p> <p><u>Analiza danych:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zdrowe dzieci w wieku 2 mies., urodzone w terminie (≥ 37 tygodnia ciąży), o wadze $\geq 2,5$ kg dzieci urodzone przez matki HBsAg (-) – ocena obecności – oznaczenie antygenów wirusowego zapalenia wątroby typu B we krwi miało miejsce w ciągu ostatnich 30 dni ciąży (≥ 36 tyg. braku miesiączki) lub w pierwszych 30 dniach po porodzie <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ udział w innym badaniu klinicznym otrzymanie innej szczepionki w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem a bo podczas trwania badania (poza badanymi szczepionkami oraz szczepionkami przeciw rotawirusom i pneumokokom) szczepienie przeciw WZW typu B przed rozpoczęciem badania (w 1. dobie życia) przyjmowanie preparatów krwiopochodnych od chwili narodzin dzieci urodzone przez matki HBsAg (+) lub HIV (+) lub HCV (+) zdiagnozowana lub spodziewana dysfunkcja układu immunologicznego jakakolwiek choroba, która byłaby przeciwwskazaniem do uczestniczenia w badaniu <p><u>Liczba pacjentów z populacji SAS, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Infanrix hexa – 131 Hexaxim – 132 <p><u>Liczba pacjentów z populacji PP – analiza immunogenności:</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> wskaźnik seroprotekcji dla antygenów: HBs, PRP, błonicy 1 mies. po 3. dawce szczepień średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) przed szczepieniem oraz 1 mies. po 3. dawce szczepionek zgony utrata pacjentów z badania ogółem i z powodu zdarzeń niepożądanych ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanym szczepieniem – 6 mies. po ostatnim szczepieniu pierwotnym niepożądane odczynny poszczepienne miejscowe i ogólne, spodziewane i niespodziewane na podstawie dzienniczeków wypełnianych przez rodziców i opiekunów*****

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
	<p>Nie analizowano punktów końcowych w populacji ITT.</p>	<ul style="list-style-type: none"> o Infanrix hexa – 130 o Hexaxim – 132 <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Infanrix hexa – 3 o Hexacim – 1 <p>Trzech pacjentów nie dostarczyło wyjściowej próbki krwi.</p>	
<p>Becerra Aquino 2012^s</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wskazano, iż autorzy badania nie otrzymali bezpośrednich środków finansowych od sponsora</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloosrodkowe (6 ośrodków, Meksyk) randomizowane, pojedynczo zaslepienie (zaslepienie osoby oceniającej wynik (ang. <i>outcomes assessor</i>), otwarte</p> <p><u>Randomizacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - przydział losowy z użyciem listy randomizacyjnej do trzech serii szczepionki Hexacima i szczepionki Infanrix hexa <p><u>Hipoteza badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>equivalence</i> – wykazanie równoważności pomiędzy trzema seriami produktu Hexacima - <i>non-inferiority</i> – Hexacima nie gorsza niż Infanrix hexa w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji dla antygenu błonicy (z poziomem przeciwciał $\geq 0,01$ IU/ml) uzyskanego w 1 mies. po podaniu trzech dawek porównywanych szczepionek. Margines dla spełnienia hipotezy przyjęto na poziomie 10% (dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności ma wynosić powyżej -10%) <p><u>Interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Infanrix hexa – 3 dawki (w 2., 4., 6. mies. życia) <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Hexaxim – 3 dawki (w 2., 4., 6. mies. życia) <p>Szczepionki podawano domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część uda</p> <p>Wszystkie dzieci jako dawkę przypominającą otrzymały dawkę szczepionki Hexacima.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 1 mies. (immunogenność) lub 6 mies. (bezpieczeństwo) po podaniu 3. dawki szczepienia pierwotnego</p> <p><u>Analiza danych:</u> Populacja ITT zachowana w analizie bezpieczeństwa</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - zdrowe dzieci w wieku 2 miesięcy, urodzone w terminie (≥ 37 tygodnia ciąży), o wadze $\geq 2,5$ kg - pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - gorączka/poważna choroba - udział w innym badaniu klinicznym - otrzymanie innej szczepionki w okresie trwania badania - przyjęcie szczepionki przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, WZW typu B, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b - przyjmowanie preparatów krwiopochodnych od chwili narodzin - dzieci urodzone przez matki HBsAg (+), HIV (+) lub HCV (+) - wrodzone lub nabyte niedobory odporności - zdiagnozowane choroby przewlekłe, które mogłyby wpłynąć na wynik badania - zaburzenia krwawienia z przeciwwskazaniem do podawania iniekcji domięśniowych - padaczka - nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Infanrix hexa – 167 o Hexaxim – 1022 <p><u>Liczba pacjentów z populacji PP – analiza immunogenności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Infanrix hexa – 119 o Infanrix-IPV/Hib + HBV – 695 <p><u>Liczba pacjentów z populacji SAS, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Infanrix hexa – 167 o Hexaxim – 1022 <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Infanrix hexa – 21 (12,6%) (5 – naruszenie protokołu, utrata z okresu <i>follow-up</i>, 6 – decyzja rodzica) o Hexacima – 112 (11%) (2 – ciężkie NOP, 29 naruszenie protokołu, 39 utrata z okresu <i>follow-up</i>, 42 – decyzja rodzica/opiekuna) 	<ul style="list-style-type: none"> - wskaźniki seroprotekcji lub serokonwersji dla antygenu: HBs, PRP, błonicy, tężca, polio; wskaźnik serokonwersji dla antygenów krztuśca w okresie 1 mies. po 3. dawce szczepień - średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMT) przed szczepieniem (tylko w przypadku przeciwciał anty-D i anty-PT) oraz 1 mies. po 3. dawce szczepionek - zgony - utrata pacjentów z badania ogółem, z okresu obserwacji i z powodu ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych - ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze stosowanym szczepieniem – w okresie obserwacji 6 mies. - niepożądane odczyny poszczepienne miejscowe i ogólne, spodziewane i niespodziewane na podstawie dzienniczków wypełnianych przez rodziców i opiekunów*****
Pentaxim vs Hexacima			

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
<p>Ceyhan 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednośrodkowe (Turcja), randomizowane, niezaślepienie badanie z aktywną grupą kontrolną III fazy</p> <p><u>Hipoteza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>non-inferiority</i> – ocena czy odpowiedź przeciwko WZW B, na podstawie wskaźnika seroprotekcji 10 mIU/ml miesiąc po dawkach szczepień podstawowych nie jest gorsza dla interwencji niż dla komparatora. Margines nie mniejszej skuteczności dla różnic między interwencjami ustalono na 10% (dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności ma wynosić powyżej 10%) <p><u>Randomizacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – przydział losowy z użyciem randomizacji blokowej <p><u>Interwencja:</u> szczepionka DTaP-IPV-HB-PRP-T (Hexacima) – 3 podania (w 2., 3., 4. mies. życia dziecka)</p> <p><u>Komparator:</u> DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim) + HBV (Engerix B); 3 podania każdej szczepionki (w 2., 3., 4. mies. życia dziecka)</p> <p>Wszystkie dzieci jako dawkę przypominającą otrzymały dawkę szczepionki Hexacima.</p> <p>Szczepionki podawano domięśniowo, iniekcja podawana w uda</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 mies. (immunogenność) i 6 mies. bezpieczeństwo po przyjęciu 3. dawki szczepienia – Badanie składało się z dwóch faz – fazy szczepienia pierwotnego i uzupełniającego <p><u>Analiza danych:</u> Populacja ITT zachowana w analizie bezpieczeństwa (utrata z badania)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – zdrowe dzieci w wieku 2 mies., urodzone w terminie (co najmniej po 37 tyg. ciąży) z masą urodzeniową $\geq 2,5$ kg <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – wcześniejszy lub planowany w ciągu 4 tygodni przed pierwszą dawką szczepionki udział w innym badaniu klinicznym lub szczepieniu poza badaniem klinicznym lub przyjęcie/planowanie innego szczepienia niż w badaniu w ciągu 4 tygodni od każdego podania – jakiegokolwiek wcześniejsze szczepienie przeciwko: krztuścowi, błonicy, tężcowi, wirusowi polio, Hib lub WZW B – otrzymanie produktów krwiopochodnych po narodzeniu lub wcześniejsze leczenie immunomodyfikujące – niedobory odporności u dziecka lub matki – zaburzenia krzepnięcia z przeciwwskazaniem do szczepień domięśniowych – gorączka: $\geq 37,4^{\circ}\text{C}$ (mierzona w pachwinie) lub $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (mierzona per rectum)/poważna choroba <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Hexacima – 155 o Pentaxim + HBV – 155 <p><u>Liczba pacjentów z populacji PP – analiza immunogenności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Hexacima – 145 o Pentaxim + HBV – 141 <p><u>Liczba pacjentów z populacji SAS, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Hexacima – 152 o Pentaxim + HBV – 153 <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania podczas szczepienia podstawowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Hexacima – 10 (6,5%) o Pentaxim + HBV – 14 (9,7%) 	<ul style="list-style-type: none"> – wskaźnik seroprotekcji w okresie 1 mies. po 3. dawce szczepienia – średnia geometryczna stężenia: anty-HBs, anty-PRP, anty-błonicy, anty-tężec, anty-PT i anty-FHA w okresie 1 mies. po szczepieniu pierwotnym – średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT): anty-polio typ 1, 2, 3 1 mies. po szczepieniu pierwotnym – zgony – utrata pacjentów z badania ogółem, z powodu AE oraz z okresu follow-up – ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), ciężkie zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem w okresie 6. mies. po szczepieniu pierwotnym – niepożądane odczyny poszczepienne miejscowe i ogólne, spodziewane i niespodziewane na podstawie dzienniczeków wypełnianych przez rodziców i opiekunów*****
<p>Tregnaghi 2011/2012 (Tregnaghi 2011, Tregnaghi 2012) <u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednośrodkowe (Argentyna) randomizowane, niezaślepienie badanie z aktywną grupą kontrolną II fazy (Tregnaghi 2011) i III fazy (Tregnaghi 2012)</p> <p><u>Hipoteza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – <i>non-inferiority</i> – ocena braku różnicy między interwencją a komparatorem pod względem ochronnej odpowiedzi immunologicznej (seroprotekcja i serokonwersja względem D, T, PT, FHA, Hep B i PRP-T (10%) i polio typy: 1, 2, 3 (5%)) 1 miesiąc po 3. dawce szczepienia podstawowego 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – zdrowe dzieci w wieku 50-70 dni urodzone w terminie (co najmniej po 37. tyg. ciąży) z masą urodzeniową $\geq 2,5$ kg, których matki były seronegatywne przeciwko HBsAg podczas ostatniego trymestru ciąży <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – jakiegokolwiek wcześniejsze szczepienie przeciwko: krztuścowi, błonicy, tężcowi, wirusowi polio, Hib lub WZW B w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem szczepień, – temperatura w pachwinie $\geq 37,1^{\circ}\text{C}$ przy włączeniu 	<ul style="list-style-type: none"> – wskaźnik seroprotekcji lub serokonwersji w okresie 1 mies. po 3. dawce szczepienia – średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) 1 mies. po 3. dawce szczepienia – zgony – utrata pacjentów z badania ogółem, z okresu follow-up – ciężkie zdarzenia niepożądane – niepożądane odczyny poszczepienne miejscowe i ogólne, spodziewane i niespodziewane na podstawie dzienniczeków wypełnianych

Badanie	Metodyka	Populacja	Najważniejsze punkty końcowe
	<p><u>Randomizacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – przydział losowy z użyciem randomizacji blokowej <p><u>Interwencja:</u> szczepionka DTaP-IPV-HB-PRP-T (Hexacima) – 3 podania (w 2., 4., 6. mies. życia dziecka)</p> <p><u>Komparator:</u> DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim) + HBV (Engerix B); 3 podania każdej szczepionki (w 2., 4., 6. mies. życia dziecka)</p> <p>Wszystkie dzieci jako dawkę przypominającą otrzymały dawkę szczepionki Hexacima.</p> <p>Szczepionki podawano domięśniowo, w przednio-boczną część ud.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – 1 mies. (immunogenność) po przyjęciu 3. dawki szczepienia pierwotnego. <p><u>Analiza danych:</u> Populacja ITT zachowana w analizie bezpieczeństwa (utrata z badania)</p>	<ul style="list-style-type: none"> – uczestnictwo lub planowanie uczestnictwa w innym badaniu klinicznym – dzieci urodzone przez matki HIV+ – rozpoznanie niedoboru odporności nabytego lub wrodzonego – otrzymanie produktów krwiopochodnych po narodzeniu – nagłe zdarzenia lub choroba przewlekła, które mogą wpłynąć na przeprowadzenie badania – zaburzenia krzepnięcia z przeciwwskazaniem do szczepień domięśniowych <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Hexacima – 312 o Pentaxim +HBV – 312 <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o Hexacima – 12 (3,8%) o Pentaxim +HBV – 8 (2,6%) 	przez rodziców i opiekunów*****

*komparator nieuwzględniony w analizie wnioskodawcy ze względu na brak podania szczepionki przeciw HBV

*Odpowiedź na szczepienie w odniesieniu do szczepionki przeciw krztuścowi: obecność przeciwciał powyżej poziomu 5 EL.U/ml u dzieci początkowo seronegatywnych lub dzieci początkowo seropozytywnych, utrzymanie przynajmniej poziomu sprzed szczepienia

**Rodzice lub opiekunowie otrzymali dzienniczek, żeby rejestrować specyficzne niepożądane odczyny poszczepienne w ciągu 4 kolejnych dni od szczepienia pierwotnego (dzień 0-3).

***Spodziewane (solicited) niepożądane odczyny poszczepienne raportowane były do dzienniczek, które wypełniali rodzice/opiekunowie w dniu szczepienia pierwotnego oraz w 3-dniowym okresie obserwacji. Niespodziewane odczyny poszczepienne (unsolicited) były rejestrowane do 30 dni po szczepieniu pierwotnym.

****Spodziewane (solicited) niepożądane odczyny poszczepienne miejscowe i ogólne były rejestrowane przez rodziców/opiekunów w dzienniczku w okresie do 4 dni po szczepieniu pierwotnym. Niespodziewane odczyny poszczepienne (unsolicited) były rejestrowane do 30 dni po szczepieniu pierwotnym.

***** Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne miejscowe były rejestrowane przez rodziców/opiekunów w okresie 7 dni po każdym szczepieniu (i dokładne dane, jeśli trwają po tym czasie). Rodzice/opiekunowie notowali również datę rozpoczęcia/zakończenia, czas trwania oraz inne szczegóły dotyczące jakichkolwiek niespodziewanych odczynów poszczepiennych do następnej wizyty kontrolnej. Każde dziecko było obserwowane przez 30 minut po szczepieniu celem monitorowania wystąpienia natychmiastowych odczynów poszczepiennych.

*****Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne miejscowe były rejestrowane przez rodziców/opiekunów w okresie 7 dni po każdym szczepieniu. Natomiast czas trwania oraz nasilenie niespodziewanych odczynów poszczepiennych rejestrowane było w dzienniczkach przez 30 dni po każdym szczepieniu. Każde dziecko było obserwowane przez 30 minut po szczepieniu celem monitorowania wystąpienia natychmiastowych odczynów poszczepiennych.

§W badaniu wszyscy pacjenci otrzymali szczepienie uzupełniające szczepionką Hexacima – stąd nie przedstawiono szczegółów dotyczących szczepienia uzupełniającego

Skróty: DTaP – błonica, tężec i bezkomórkowa postać krztuśca; IPV – wirus polio; , HBV – *Hepatitis B Virus*; PRP-T – koniugat H b; Hib – *Haemophilus influenzae* typu B; PT – toksyna krztuśca; D –błonica, T – tężec; HBsAg – białko powierzchniowe HB; aP – bezkomórkowa postać krztuśca; FIM – pałeczka krztuśca (*Bordetella pertussis fimbriae*), SAS – ang. *safety analysis set*; PP – populacja *per protocol*, ITT – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention-to-treat*)

Ze względu na szczegółowe opisy definicji seroprotekcji, wskaźnika seropozytywności i serokonwersji ocenianych w badaniach włączonych do analizy oraz występujące różnice pomiędzy nimi, zaprezentowano je osobno w tabeli poniżej.

Tabela 13. Definicje seroprotekcji, wskaźnika seropozytywności i serokonwersji we włączonych badaniach

Punkt końcowy	Badanie	Opis punktu końcowego
Seroprotekcja, wskaźnik seropozytywności i serokonwersja	Zepp 2004	Seroprotekcję zdefiniowano jako stężenie przeciwciał: anty-błonica $\geq 0,1$ IU/ml, anty-tężec $\geq 0,1$ IU/ml, anty-PRP ($\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ i ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$), anty-HBs (≥ 10 mIU/ml), anty polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie $\geq 1: 8$).
	Cheng 2004	
	Aristegui 2003	Wskaźnik odpowiedzi poszczepiennej w przypadku szczepionki na krztusiec: anty – PT (≥ 5 EL.U/ml), anty – FHA (≥ 5 EL.U/ml), anty – PRN (≥ 5 EL.U/ml).

Punkt końcowy	Badanie	Opis punktu końcowego
	Lanata 2012	Seroprotekcję, czyli wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał zdefiniowano jako stężenie przeciwciał: anty-HBs (≥ 10 mIU/ml i 100 mIU/ml), anty-PRP ($\geq 0,15$ μ g/ml i ≥ 1 μ g/ml), anty-błonica ($\geq 0,01$ IU/ml i $\geq 0,1$ IU/ml).
	Becerra Aquino 2012	Seroprotekcję, zdefiniowano jako stężenie przeciwciał: anty-HBs (≥ 10 mIU/ml i 100 mIU/ml), anty-PRP ($\geq 0,15$ μ g/ml i ≥ 1 μ g/ml), anty-błonica ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml), anty-T ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml), anty-polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie $\geq 1:8$).
	Ceyhan 2017	Serokonwersją określano co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA po zaszczepieniu pierwotnym.
	Tregnaghi 2011/2012	Seroprotekcję, zdefiniowano jako stężenie przeciwciał: anty-HBs (≥ 10 mIU/ml i 100 mIU/ml), anty-PRP ($\geq 0,15$ μ g/ml i ≥ 1 μ g/ml), anty-błonica ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml), anty-T ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml), anty-polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie $\geq 1:8$). Serokonwersją określano co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA po zaszczepieniu pierwotnym.

Skróty: DTaP – błonica, tężec i bezkomórkowa postać krztuśca; IPV – wirus polio; HB, WZW B – wirusowe zapalenie wątroby typu B; PRP-T – koniugat Hib; Hib – *Haemophilus influenzae* typu B; PT – toksyna krztuśca; FHA – hemaglutynina nitkowata (antygen krztuśca); D – błonica, T – tężec; HBsAg – białko powierzchniowe HB; aP – bezkomórkowa postać krztuśca; FIM – pałeczka krztuśca (*Bordetella pertussis fimbriae*); *w publikacji podano, że ocena wyników była zaślepią i przeprowadzona w laboratorium sponsora

Ocena homogeniczności badań

Infanrix hexa vs szczepionki 5w1

- Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib + HBV

Badania Zepp 2004, Cheng 2004 i Arístegui 2003 charakteryzowały się spójną metodyką. W zakresie kwestii demograficznych i klinicznych badania były podobne. Niemniej autorzy raportu zidentyfikowali rozbieżności w zakresie: różnic w łącznej liczbie przyjętych dawek szczepionek przeciw HBV, sposobie przedstawienia wyników (odsetki i liczby zdarzeń) oraz różnego czasu obserwacji, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników. W związku z powyższym, odstąpiono od przeprowadzenia metaanalizy.

Szczegółowa analiza homogeniczności znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 5.3 i 5.6.

- Infanrix hexa vs Pentaxim

W przypadku badań Ceyhan 2017 i Tregnaghi 2011 oraz Bacerra Aquino 2012 i Lanata 2012 nie stwierdzono różnic metodologicznych i klinicznych, które mogłyby uniemożliwić przeprowadzenia agregacji wyników i przeprowadzenia porównania pośredniego. Należy zwrócić uwagę, iż analizowane badania różniły się pod względem liczby włączonych dzieci. Do badań Becerra Aquino 2012 i Lanata 2012 włączono odpowiednio po 1189 i 266 dzieci, a do prób klinicznych Tregnaghi 2011 i Ceyhan 2017 po 624 i 310 dzieci. Łącznie do analizy do ramienia Infanrix hexa włączono 298 niemowląt, a do ramienia Pentaxim + HBV 467 niemowląt.

Wszystkie badania uwzględniły populację dzieci, którym podano 3 dawki szczepienia pierwotnego. W żadnym z ww. badań, poza badaniem Becerra Aquino 2012 nie zachowano analizy ITT w ramach analizy skuteczności. W badaniach Ceyhan 2017 i Tregnaghi 2011 zachowano populację ITT w ramach oceny utraty dzieci z badania. Do analizy bezpieczeństwa we wszystkich badaniach włączono populację ang. *safety analysis set* (SAS), tj. dzieci poddane procesowi randomizacji, którym podano co najmniej jedną dawkę szczepionki.

W ramach analizowanej fazy szczepienia pierwotnego porównywane szczepionki (Infanrix hexa, Pentaxim, Hexacima) były podawane w postaci iniekcji domięśniowych w 2., 3., 4. mies. życia (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017) lub 2., 4. oraz 6. mies. życia (Tregnaghi 2011).

Szczegółowa analiza homogeniczności znajduje się w AKL wnioskodawcy w rozdz. 9.2 i 9.3.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do analiz wnioskodawcy. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration wg wnioskodawcy i analityków Agencji

Oceniany element	Metoda randomizacji	Utajnienie kodu alokacji	Zaślepienie uczestników i personelu medycznego	Błąd pomiaru punktu końcowego	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędu
Zepp 2004	Niejasne	Niejasne	Wysokie	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie
Cheng 2004	Wysokie*	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Niskie	Niskie
Arístegui 2003	Niejasne	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Niskie	Niskie	Niejasne
Ceyhan 2017	Niskie	Niejasne	Wysokie	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie
Tregnaghi 2011	Niskie	Niejasne	Wysokie	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie
Becerra Aquino 2012	Niskie	Niejasne	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
Lanata 2012	Niskie	Niejasne	Wysokie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

*Wg analityków Agencji ryzyko związane błędną metodą wygenerowania kodu randomizacji w badaniu Cheng 2004 jest niejasne

W zakresie badań włączonych do porównania Infanrix hexa z produktem Infanrix-IPV/Hib w koadministracji ze szczepieniem przeciw HBV wnioskodawca wskazał na wysokie ryzyko wystąpienia błędu wynikającego z braku zaślepienia pacjentów i personelu medycznego – Zepp 2004, Cheng 2004 i Arístegui 2003. W żadnym z powyższych badań nie przedstawiono informacji o utajeniu reguły alokacji (Jedynie w badaniu Zepp 2004 przedstawiono informacje o schemacie alokacji pacjentów). Dodatkowo badanie Cheng 2004 charakteryzowało się wysokim ryzykiem wystąpienia błędu związanego z brakiem kompletnych danych (błąd utraty). Wnioskodawca wskazał również na wysokie ryzyko popełnienia błędu związanego z metodą wygenerowania kodu randomizacji w badaniu Cheng 2004. Zdaniem analityków Agencji ryzyko to, ze względu na brak informacji należałoby uznać za niejasne, gdyż podobnie jak w innych badaniach nie opisano w nim szczegółowo metody randomizacji.

W przypadku badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu Pentaxim – Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011 jako źródła potencjalnych błędów systematycznych wskazano: brak zastosowania zaślepienia pacjentów oraz personelu, a także brak zaślepienia osób oceniających punkty końcowe badania. Potencjalnym źródłem błędów w badaniach może być także brak informacji o utajeniu kodu alokacji.

W badaniach Lanata 2012 i Becerra Aquino 2012 dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa Infanrix hexa vs Hexacima potencjalnym źródłem błędu jest brak zastosowania podwójnego zaślepienia. Wnioskodawca wskazał jednak, iż informacja o rodzaju interwencji nie była przekazana osobom oceniającym/ analizującym wyniki (ang. *outcomes assessor*), czyli zachowano zaślepienie podczas oceny punktów końcowych (niskie ryzyko błędu detekcji). Za potencjalne źródło błędu uznano natomiast brak informacji o utajeniu kodu alokacji.

Należy zauważyć, iż w przypadku powyższych badań głównymi ocenianymi punktami końcowymi były wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji, które oceniane są w sposób laboratoryjny, tym samym brak zaślepienia w przypadku tych punktów nie wpływa na zwiększenia ryzyka błędu. Brak zaślepienia może mieć jednak wpływ na wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

Jakość metodologiczną przeglądów systematycznych: Tozzi 2007, Dhillon 2010, Bulik 2018, Dolhain 2019, Dolhain 2020, Chiappini 2019 oraz Mukherjee 2021 oceniono jako krytycznie niską według skali AMSTAR 2.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, rozdział 18):

- Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność praktyczną szczepionki Infanrix hexa podawanej w schemacie 3+1. Przy czym należy podkreślić, iż w rozdziale dotyczącym populacji dzieci urodzonych przedwcześnie oraz do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono m.in. badania obserwacyjne analizujące ocenianą szczepionkę w rutynowej praktyce klinicznej.
- Badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję Infanrix hexa względem Infanrix-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B uzyskały od 1 do 3 punktów w skali JADAD, świadcząc o ich niskiej (Cheng 2004, Arístegui 2003) lub umiarkowanej (Zepp 2004) wiarygodności. Jakość wszystkich badań została obniżona ze względu na brak zaślepienia oraz opisu metody randomizacji. Badania Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Prymula 2018 włączone do porównania (Infanrix hexa vs Hexacima) uzyskały

3/5 w skali Jadad, świadcząca o umiarkowanej wiarygodności – jakość badań została obniżona wyłącznie z powodu braku podwójnego maskowania próby. Badania włączone do analizy pośredniej (Pentaxim vs Hexacima) stanowiły natomiast próby kliniczne o średniej wiarygodności (3/5 punktów), a ich jakość została obniżona ze względu na brak zaślepienia oraz brak opisu metody randomizacji. Średnia i niska wiarygodność badań włączonych do analizy wynikała głównie z braku zastosowania podwójnego zaślepienia. Jednak należy zwrócić uwagę, iż analizowane punkty końcowe (seroprotekcja/serokonwersja) są oceniane w sposób obiektywny, zatem brak zaślepienia próby nie będzie wpływał na niedoszacowanie/przeszacowanie uzyskanych wyników. Ponadto, w przypadku porównania ze szczepionką 5w1 zastosowanie dodatkowej iniekcji, celem przeprowadzenia porównania typu double-dummy wydaje się być nieetyczne.

- W żadnych badaniach klinicznych włączonych do analizy głównej nie została zachowana analiza ITT w zakresie punktów końcowych dotyczących immunogenności. W przypadku pojedynczych punktów z zakresu bezpieczeństwa tj. utrat z badania (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011, Zepp 2004 (publikacja Saenger 2005) oraz zgonów (Zepp 2004) wyniki były podawane na populację ITT czyli wszystkich zrandomizowanych dzieci do badania. W badaniu Becerra Aquino 2012 analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji safety set, czyli populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę szczepionki. Należy podkreślić, iż wszyscy pacjenci z badania Becerra Aquino 2012 poddani procesowi randomizacji (N=1189 pts), zostali również zaszczepieni, a zatem została u nich zachowana analiza ITT.
- We wszystkich włączonych badaniach zastosowano odpowiedni schemat szczepienia pierwotnego: (3 dawki) zgodny z ChPL dla ocenianych interwencji. Jednak schematy i czas podawania szczepienia pierwotnego różniły się pomiędzy badaniami. Należy podkreślić, iż różnice w schematach szczepień w analizowanych próbach klinicznych związane są z odmiennymi schematami szczepionek w PSO pomiędzy krajami.
- W materiałach opublikowanych do badań Ceyhan 2017, Lanata 2012, Becerra Aquino 2012 nie przedstawiono szczegółowych charakterystyk demograficznych dzieci włączonych do badań. Przy czym należy podkreślić, iż podstawowe informacje dotyczące charakterystyk wyjściowych dzieci zaczerpnięto ze źródeł niepublikowanych (tj. z rejestru ClinicalTrials.gov; www.clinicaltrials.gov).
- W badaniu Becerra Aquino 2012 wykorzystane zostały dane zbiorcze (pooled data). Dzieci w sposób losowy przydzielono do jednej z czterech grup: Infanrix hexa lub trzy serie szczepionki Hexacima (Hexaxim) (numery serii: S4009-F01, S4106-F01, S4107-F01). Przy czym należy podkreślić, iż autorzy badania wykazali równoważność ww. serii. Jednak należy liczyć się z zaburzeniem istoty randomizacji: nierównomierny rozkład czynników zakłócających.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badania RCT, w których szczepionkę Infanrix hexa i Hexacima porównano ze szczepionkami 5w1 nie były przeprowadzone w populacji europejskiej; badania te przeprowadzono w Turcji, Singapurze, Korei, Peru/Meksyku. Cechy populacyjne mogą mieć wpływ na odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdz. 18 AKL wnioskodawcy):

- Brak możliwości dokonania porównania ocenianych szczepionek Infanrix hexa vs Hexacima (Becerra Aquino 2012) oraz Pentaxim vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) po podaniu szczepienia uzupełniającego ze względu na nieadekwatną interwencję. Wszystkie dzieci otrzymywały jedynie szczepionkę Hexacima (Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017) lub Pentaxim (Tregnaghi 2011).
- Brak możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa ze względu na odmienny sposób przedstawienia wyników. Miejscowe i ogólne NOP w badaniu Tregnaghi 2011 przedstawiono po każdej z analizowanych dawek, natomiast w próbie klinicznej Becerra Aquino 2012 po podaniu całego cyklu szczepienia pierwotnego.
- W badaniach klinicznych włączonych do analizy głównej jako punkt końcowy z zakresu skuteczności klinicznej uwzględniono średnią geometryczną miana/stężenia przeciwciał (GMC/GMT). Autorzy publikacji

nie podali interpretacji wyników oraz nie przeprowadzili analizy statystycznej dla ww. punktu końcowego, co budzi niepewność co do ich interpretacji. W związku z czym analitycy przygotowujący raport zdecydowali o odstąpieniu od przeprowadzenia statystycznej agregacji danych dla omawianego punktu końcowego.

- Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie analizowanych interwencji Infanrix hexa względem Pentaxim w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B. Odnaleziono natomiast badania pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator: Hexacima. Przy czym należy mieć na uwadze, iż wyniki otrzymane w ramach porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością. (...) Należy podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. Wg doniesień naukowych wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośrednio.
- Nie przeprowadzono metaanalizy dla porównania Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV ze względu na zidentyfikowane heterogeniczności kliniczne pomiędzy porównywanymi badaniami. Rozbieżności dotyczyły: różnic w łącznej liczbie przyjętych dawek szczepionki przeciw HBV, sposobie przedstawienia wyników (odsetek vs liczba zdarzeń) oraz braku zbieżnego okresu obserwacji. Ponadto, wyniki z badania Zepp 2004 dotyczące oceny immunogenności zostały przedstawione wyłącznie dla jednej grupy tj. Infanrix hexa.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Największym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak możliwości przeprowadzenia porównania z częścią komparatorów tj. szczepionką 3w1 i 4w1 stosowanymi w ramach polskiego PSO. Brak możliwości porównania jest wynikiem braku dowodów naukowych dotyczących powyższych interwencji.
- Ograniczeniem analizy jest oparcie jej wyników o surogatowe punkty końcowe (wyniki immunogenności), a nie o wyniki rzeczywistej skuteczności klinicznej. Należy mieć jednak na uwadze ograniczone możliwości przeprowadzenia badań dotyczących zachorowalności po przeprowadzonym szczepieniu.
- W kryteriach włączenia do niniejszej analizy wskazano, iż w odniesieniu do subpopulacji dzieci z grup ryzyka dopuszczono włączenie prospektywnych badań klinicznych bez randomizacji. Nie odniesiono się natomiast do komparatora, którym w każdym przypadku (dzieci zdrowe/dzieci z grup ryzyka) powinna być szczepionka 6w1 lub 5w1. Tymczasem do analizy wnioskodawcy włączano badania, w których komparatorem dla szczepionki Infanrix hexa podawanej u dzieci z grup ryzyka była podanie szczepionki Infanrix hexa w populacji dzieci zdrowych. W związku z powyższym badania te nie spełniają predefiniowanych kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego.
- Część wyników dotyczących bezpieczeństwa nie została przedstawiona w tabelach.
- W zestawieniu tabelarycznym danych dotyczących bezpieczeństwa z badania Arístegui 2003 błędnie podano informację dotyczącą drażliwości 3. stopnia.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W poniższych rozdziałach przedstawiono szczegółowo wyniki umożliwiające przeprowadzenie analizy porównawczej pomiędzy technologią wnioskowaną a obranymi komparatorami. Wyniki dotyczące porównania Infanrix hexa i Hexacima (komparator dodatkowy) oraz populacji z grupy ryzyka zaprezentowano w sposób skrótowy.

Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubieniem.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Infanrix hexa vs szczepionki 5w1

- **Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib + HBV – porównanie bezpośrednie**

Odpowiedź immunologiczna – seroprotekcja i odpowiedź na szczepienie

W badaniu Arístegui 2003 i Zepp 2004 (Heininger 2007) istniała możliwość przeprowadzenia analizy statystycznej dla wskaźnika seroprotekcji i odpowiedzi na szczepienie uzyskanych po szczepieniach pierwotnych i uzupełniających.

W badaniu Arístegui 2003, w którym oceniano wskaźnik seroprotekcji i odpowiedzi na szczepienie po 1 miesiącu od zakończenia szczepienia pierwotnego zarówno w ramieniu interwencji, jak i w ramieniu komparatora wszystkie dzieci uzyskały 100% seroprotekcję przeciw antygenom: błonica, tężca, polio typu 1. i 3. oraz PRP ($\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$).

W grupie, która otrzymała Infanrix hexa obserwowano wyższą szansę uzyskania ochronnego poziomu anty-PT niż w grupie, u której zastosowano Infanrix-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciw HBV. Obliczony iloraz szans metodą Peto wyniósł 10,57 (95% CI: 1,04, 106,97) i był istotny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji, należy jednak zwrócić uwagę na bardzo szeroki przedział ufności.

Jednocześnie nieistotnie statystycznie niższy odsetek dzieci stosujących Infanrix hexa uzyskał seroprotekcję przeciw anty-HBs, anty-polio typu 2. i anty-PRP ($\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$) i nieistotnie statystycznie wyższy odsetek dzieci stosujących Infanrix hexa uzyskał odpowiedź na szczepienie dla anty-FHA i anty-PRN.

W długoterminowym okresie obserwacji badania Zepp 2004 (publikacja Heininger 2007) tj. w okresie 7-12 mies. od momentu szczepienia pierwotnego ochronny poziom antygenów: HBs ($\geq 10 \text{ mIU/ml}$) oraz krztusca (anty-PT) występował istotnie statystycznie częściej u dzieci w grupie Infanrix hexa niż Infanrix-IPV/Hib+HBV odpowiednio o 9% (RB=1,09 (95% CI: 1,01; 1,17) (wynik na granicy istotności statystycznej)) i 33% (RB=1,33 (95% CI: 1,10; 1,61)). Oszacowane wartości NNT wyniosły 13 (95% CI: 17; 100) dla anty-HBs i 6 (95% CI: 4; 15) dla anty-PT.

W przypadku odsetków seroprotekcji/serokonwersji względem pozostałych składników szczepionki nie wykazano IS różnic między grupami po podaniu analizowanych szczepionek.

W publikacji Heininger 2007 (Zepp 2004) poddano ocenie seroprotekcję długookresową, którą oceniano 3,5-4 lat po szczepieniu uzupełniającym (3+1) szczepionkami Infanrix hexa i Infanrix-IPV/Hib+HBV. Analiza wyników badania nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi szczepionkami.

Tabela 15. Ocena odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki po 1 mies. od podania szczepienia pierwotnego na podstawie Arístegui 2003, 7-12 mies. od podania szczepienia pierwotnego i 3,5-4 lata po podaniu szczepienia uzupełniającego na podstawie Zepp 2004 (publikacja Heininger 2007) – wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji

Poziom przeciwciał		Infanrix hexa n/N (%)	Infanrix-IPV+HBV n/N (%)	RR [*] /RB/OR [^] (95%CI)	RD (95%CI)/ NNT (95% CI)
Wskaźnik seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepienie po 1 mies. od podania szczepienia pierwotnego (Arístegui 2003)					
anty-błonica >0,01 IU/ml		40/40 (100)	31/31 (100)	-	-
anty-tężec ($\geq 0,1 \text{ IU/ml}$)		40/40 (100)	31/31 (100)	-	-
anty-HBs ($\geq 10 \text{ mIU/ml}$)		39/40 (97,5)	31/31 (100)	0,17 (0,00; 8,82) [^]	-
anty-krztusiec	anty-PT	40/40 (100)	28/31 (90,3)	10,57 (1,04; 106,97)[^]	-
	anty-FHA	40/40 (100)	30/31 (96,8)	1,04 (0,95; 1,13) [^]	-
	anty-PRN	39/40 (97,5)	30/31 (96,8)	1,01 (0,93; 1,09)	-
anty-polio	typ 1 ($\geq 1:8$)	34/34 (100)	29/29 (100)	-	-
	typ 2 ($\geq 1:8$)	31/32 (96,9)	27/27 (100)	0,16 (0,00, 8,09) [^]	-
	typ 3 ($\geq 1:8$)	32/32 (100)	28/28 (100)	-	-
anty-PRP	($\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$)	40/40 (100)	31/31 (100)	-	-
	($\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$)	34/40 (85)	29/31 (93,5)	0,91 (0,77; 1,07) [*]	-
Wskaźnik seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepienie po 7-12 mies. od podania szczepienia pierwotnego (Zepp 2004, Heininger 2007))					

Poziom przeciwciał		Infanrix hexa n/N (%)	Infanrix-IPV+HBV n/N (%)	RR [†] /RB/OR [^] (95%CI)	RD (95%CI)/ NNT (95% CI)
anty-błonica >0,01 IU/ml		176/304 [#] (57,9)	44/91 [#] (48,4)	1,20 (0,95, 1,51)	-
anty-tężec (≥0,1 IU/ml)		273/304 [#] (89,8)	77/90 [#] (85,6)	1,05 (0,96, 1,15)	-
anty-HBs (≥10 mIU/ml)		294/304 [#] (96,7)	80/90 [#] (88,9)	1,09 (1,01; 1,17)	0,08 (0,01,0,15) 13 (17; 100)
anty-krztusiec	anty-PT	228/303 [#] (75,2)	51/90 [#] (56,7)	1,33 (1,10; 1,61)	0,19 (0,07, 0,30) 6 (4; 15)
	anty-FHA	296/297 [#] (99,7)	87/88 (98,9)	1,01 (0,98; 1,03)	-
	anty-PRN	269/305 [#] (88,2)	86/91 [#] (94,5)	0,93 (0,88; 1,00)*	-
anty-polio	typ 1 (≥1:8)	261/277 (94,2)	71/78 (91,0) [#]	1,06 (0,98, 1,14)	-
	typ 2 (≥1:8)	252/271 [#] (93,0)	71/76 (93,4) [#]	1,00 (0,93, 1,07)	-
	typ 3 (≥1:8)	274/278 [#] (98,6)	75/78 (96,2) [#]	1,03 (0,98; 1,07)	-
anty-PRP	(≥0,15 µg/ml)	253/302 [#] (83,8)	70/89 [#] (78,7)	1,07 (0,95; 1,20)	-
	(≥1,0 µg/ml)	89/302 [#] (29,5)	25/89 (28,1)	1,05 (0,72; 1,53)	-
Wskaźnik seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepienie 3,5-4 lata po szczepieniu uzupełniającym (Zepp 2004, (Heininger 2007))					
anty-błonica	≥0,01 IU/ml	66 [#] /88 (75,0)	24 [#] /35 (68,6)	1,09 (0,85, 1,41)	-
	≥0,016 IU/ml	83 [#] /88 (94,3)	31 [#] /35 (88,6)	1,06 (0,94, 1,21)	-
anty-tężec (≥0,1 IU/ml)		68 [#] /89 (76,4)	29 [#] /36 (80,6)	0,95 (0,78, 1,16)*	-
anty-HBs (≥10 mIU/ml)		81 [#] /89 (91,0)	26 [#] /28 (92,9)	0,98 (0,87, 1,11)*	-
anty-krztusiec	anty-PT	30 [#] /87 (34,5)	8 [#] /36 (22,2)	1,55 (0,79, 3,05)	-
	anty-FHA	87 [#] /88 (98,9)	35 [#] /35 (100,0)	0,25 (0,00, 19,03) [^]	-
	anty-PRN	78 [#] /89 (87,6)	35 [#] /36 (97,2)	0,90 (0,82, 0,99)*	-
anty-polio	typ 1 (≥1:8)	86 [#] /89 (96,6)	30 [#] /33 (90,9)	1,06 (0,95, 1,19)	-
	typ 2 (≥1:8)	80 [#] /87 (92,0)	31 [#] /33 (93,9)	0,98 (0,88, 1,09)*	-
	typ 3 (≥1:8)	85 [#] /86 (98,8)	33 [#] /33 (100,0)	0,25 (0,00, 19,97) [^]	-
anty-PRP	(≥0,15 µg/ml)	87 [#] /88 (98,9)	34 [#] /35 (97,2)	1,02 (0,96, 1,08) [^]	-
	(≥1,0 µg/ml)	68 [#] /88 (77,5)	27 [#] /35 (77,8)	1,00 (0,81, 1,24)	-

[^]Iloraz szans obliczony metodą Peto; [#] - obliczenia wnioskodawcy

Skróty: OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka, PT – toksyna krztusca; FHA – hemaglutynina nitkowata (antygen krztusca); PRN – pertaktyna, PRP – polisacharyd otoczkowy (fosforan polirybozorybitolu)

Ocenę wskaźnika seroprotekcji/seropozytywności po szczepieniu pierwotnym oceniano również w badaniu Cheng 2004, niemniej w publikacji nie podano liczby pacjentów poddanych ocenie, stąd nie było możliwości przeprowadzenia analizy ilościowej danych. W badaniu po szczepieniu pierwotnym (3 dawki) uzyskano pełną (100% i 98%) seroprotekcję dla wszystkich ocenianych przeciwciał poza anty-PRP (≥1,0 µg/ml), dla którego wskaźnik seroprotekcji wyniósł 85,9% w przypadku zastosowania Infanrix-IPV/Hib+HBV i 89,1% w przypadku zastosowania Infanrix hexa. Zestawienie wyników zaprezentowano w analizie wnioskodawcy w tabeli 17.

Średnia geometryczna stężenia/ miana przeciwciał (GMC/GMT)

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również średnie geometryczne stężeń swoistych przeciwciał (GMC) i średnie geometryczne mian swoistych przeciwciał (GMT) dla poszczególnych składników szczepionek po podaniu szczepionki Infanrix hexa oraz szczepionki 5w1 w połączeniu ze szczepieniem przeciw WZW B – po szczepieniu pierwotnym (Cheng 2004), po 1 mies. od szczepienia pierwotnego (Aristegui 2003, Zepp 2004) oraz po szczepieniu uzupełniającym po 3,5-4 latach (Zepp 2004, publikacja Heininger 2007). Nie przeprowadzono analizy ilościowej danych pochodzących z badań, a jedynie zaprezentowano zestawienie wyników.

Wartości GMT w badaniu Cheng 2004 i GMC/GMT w badaniu Zepp 2004 (Heininger 2007) dla interwencji i komparatora były zbliżone.

Szczegółowe zestawienie wyników zaprezentowano w tabeli 21 AKL wnioskodawcy.

• **Infanrix hexa vs Pentaxim – porównanie pośrednie**

Odpowiedź immunologiczna – seroprotekcja i odpowiedź na szczepienie

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera w zakresie immunogenności szczepionki Infanrix hexa vs szczepionka 5w1 Pentaxim podawana w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW B z wykorzystaniem badań Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnahti 2011.

Wykazano IS różnicę na korzyść Infanrix hexa względem szczepionki Pentaxim + HBV w zakresie szansy wystąpienia seroprotekcji dla antygenu błonicy z poziomem przeciwciał $\geq 0,01$ IU/ml (13,46 razy większa szansa) (OR=13,46 (95% CI: 2,09; 86,55)).

W przypadku odsetków seroprotekcji/serokonwersji względem pozostałych składników szczepionki nie wykazano IS różnic między grupami po podaniu 3 dawek szczepienia podstawowego.

Tabela 16 Wyniki analizy pośredniej porównującej immunogenność szczepionki Infanrix hexa vs Pentaxim + Engerix-B (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnahti 2011)

Punkt końcowy	RB/OR* (95% CI)			Istotność statystyczna	
	Infanrix hexa vs Hexacima	Pentaxim + Engerix-B vs Hexacima	Infanrix hexa vs Pentaxim + Engerix-B		
Wskaźnik seroprotekcji w okresie 1 mies. po szczepieniu pierwotnym					
anty-HBs	≥ 10 mIU/ml	3,68 (0,83; 16,34)*	1,93 (0,69; 5,43)*	1,91 (0,31; 11,68)*	NS
	≥ 100 mIU/ml	1,07 (1,05; 1,10)*	1,20 (1,04; 1,40)^	0,89 (0,77; 1,04)	NS
anty-PRP	$\geq 0,15$ μ g/ml	0,87 (0,16; 4,67)*	1,05 (1,01; 1,08)	0,83 (0,15; 4,48)†	NS
	≥ 1 μ g/ml	0,98 (0,93; 1,03)	1,02 (0,96; 1,09)	0,96 (0,89; 1,04)	NS
anty-błonica	$\geq 0,01$ IU/ml	3,50 (1,40; 8,70)*	0,26 (0,05; 1,28)*	13,46 (2,09; 86,55)	IS+
	$\geq 0,1$ IU/ml	0,97 (0,86; 1,11)	1,11 (0,99; 1,25)	0,87 (0,74; 1,04)	NS
	$\geq 1,0$ IU/ml	0,66 (0,42; 1,05)^	0,40 (0,23; 0,69)*	1,65 (0,81; 3,37)†	NS
anty-tęžec	$\geq 0,01$ IU/ml	Wszyscy szczepieni uzyskali seroprotekcję	Wszyscy szczepieni uzyskali seroprotekcję	-	-
	$\geq 0,1$ IU/ml	3,24 (0,27; 39,02)*^	0,13 (0,01; 2,1)*^	24,92 (0,65; 960,10)	NS
	$\geq 1,0$ IU/ml	1,13 (1,04; 1,23)^	0,89 (0,65; 1,20)	1,27 (0,92; 1,74)	NS
anty-polio	typ 1	3,23 (0,01; 827,86)*^	1,00 (0,97; 1,03)^	3,23 (0,01; 929,43)†	NS
	typ 2	Wszyscy szczepieni uzyskali seroprotekcję	1,02 (0,97; 1,07)^	-	-
	typ 3	3,23 (0,01; 827,86)*^	7,34 (1,02; 52,67)*^	0,44 (0,00; 176,76)	NS
Wskaźnik serokonwersji w okresie 1 mies. po szczepieniu pierwotnym					
anty-krztusiec	anty-PT	0,98 (0,95; 1,02)^	1,01 (0,97; 1,05)	0,97 (0,92; 1,02)	NS
	anty-FHA	0,98 (0,95; 1,02)^	0,98 (0,93; 1,03)	1,00 (0,94; 1,06)	NS

*OR oszacowany metodą Peto OR; ^Wyniki pochodzą z jednego badania; †Wyniki w ramach porównań bezpośrednich zostały przedstawione za pomocą różnych parametrów EBM (tj. Peto OR lub RB) – uzyskany wyn k analizy pośredniej należy traktować z ostrożnością

Skróty: OR – iloraz szans; RB – korzyść względna (ang. *relative benefit*), PT – toksyna krztusca; FHA – hemaglutynina nitkowata (antypgen krztusca); NS – wynik nieistotny statystycznie, IS wynik istotny statystycznie na korzyść ocenianej szczepionki tj. Infanrix hexa;

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również średnie geometryczne stężeń swoistych przeciwciał (GMC) lub średnie geometryczne mian swoistych przeciwciał (GMT) dla poszczególnych składników szczepionek. Ze względu na różny sposób raportowania danych w badaniach nie było możliwości przeprowadzenia analizy ilościowej.

Dodatkowa analiza – Infanrix hexa vs 6w1 – Hexacima

W związku z faktem, iż szczepionka Hexacima nie jest dotychczas refundowana w Polsce, jednak podlegała ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu i stanowi nierefundowaną praktykę kliniczną, zdecydowano o skrótownym przedstawieniu wyników analizy wnioskodawcy w zakresie porównania Infanrix hexa vs Hexacima. W ramach analizy wnioskodawcy zidentyfikowano 3 RCT, dotyczące porównania skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa i Hexacima – Lanata 2012, Becerra Aquino 2012 i Prymula 2018. Ze względu na fakt, iż badanie Prymula 2018 dotyczy stosowania powyższych szczepionek w koadministracji ze szczepionką przeciwko pneumokokom, jego wyniki nie zostały przytoczone w niniejszej analizie.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki metaanalizy z dwóch badań (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012), włączonych do porównania pośredniego Infanrix hexa vs Pentaxim. Szczegóły prezentuje Tabela 16. Przeprowadzona analiza ilościowa wykazała IS wyższą szansę uzyskania seroprotekcji przeciw antygenom:

- HBs (≥ 100 mIU/ml) o 7% (OR Peto = 1,07 (95% CI: 1,05; 1,10))
- błonicy (anty-błonica $\geq 0,01$ IU/ml) 3,5 krotnie (OR Peto = 3,50 (95% CI: 1,40; 8,70))

w grupie dzieci szczepionych Infanrix hexa w porównaniu do grupy dzieci szczepionych Hexacima.

Nie uzyskano znamienności statystycznej dla pozostałych ocenianych punktów końcowych.

Jednocześnie w przypadku wyników z badania Becerra Aquino 2012 nie poddanych metaanalizie prawdopodobieństwo uzyskania wskaźnika seroprotekcji dla antygeny toksoidu tężcowego z poziomem przeciwciał $\geq 1,0$ IU/ml było IS wyższe w grupie Infanrix hexa w porównaniu do grupy, która otrzymała Hexacima (RB=1,13; 95%CI: 1,04, 1,23).

Dodatkowa analiza – Infanrix hexa u dzieci urodzonych przedwcześnie

Przedmiotem analizy 4 prospektywnych badań klinicznych bez randomizacji: Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Martinon-Torres 2015, Vazquez 2008 oraz 1 prospektywnego badania kohortowego z historyczną grupą kontrolną – Rouers 2020 była ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa u dzieci urodzonych przedwcześnie (preterm) w porównaniu do dzieci urodzonych w terminie (term). W badaniach Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Martinon-Torres 2015 i Rouers 2020 analizowana szczepionka podawana była w koadministracji ze szczepionkami przeciw pneumokokom i meningokokom.

W badaniach Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Vazquez 2008, Rouers 2020 wskaźnik seroprotekcji oraz odpowiedzi na szczepienie po cyklu szczepienia pierwotnego był wysoki i zbliżony w obu analizowanych grupach dzieci: zarówno przedwcześnie urodzonych, jak i urodzonych w terminie (poza anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ w badaniu Rouers 2000).

W badaniach Omeñaca 2005, Vazquez 2008, Rouers 2020 uzyskano zbliżony wzrost poziomu seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po szczepieniu uzupełniającym w porównaniu do poziomu po szczepieniu pierwotnym dla każdej z analizowanych grup (poza anty-PRP w badaniu Rouers 2020).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Szczegółową analizę bezpieczeństwa przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdziale 5.9.

Infanrix hexa vs szczepionki 5w1

- **Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib + HBV – porównanie bezpośrednie**

Zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane

Wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono dla szczepień pierwotnych (Zepp 2004, Cheng 2004, Arístegui 2003) i szczepień uzupełniających (Zepp 2004 – publikacje Heininger 2007 i Saenger 2005).

W badaniu Zepp 2004 zareportowano 1 przypadek zgonu w grupie kontrolnej (nagła śmierć łóżeczkowa). Zgon został uznany za niezwiązany ze szczepieniem, natomiast w badaniu A (Saenger 2005) utracono jedno dziecko po 26. dniach od podania szczepienia z powodu ciężkiego zdarzenia niepożądanego – wystąpienia gorączki z drgawkami w ramieniu szczepionki 5w1.

W badaniu Zepp 2004 nie odnotowano IS różnic pomiędzy szczepionkami w zakresie występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. W badaniu Cheng 2004 odnotowano 8 SAE w ramieniu Infanrix hexa i 5 SAE w ramieniu komparatora (1 przypadek zakwalifikowany jako związany z leczeniem). W publikacji Arístegui 2003 zareportowano 4 SAE, uznane za związane z zastosowanym leczeniem (nie podano, w którym ramieniu badania wystąpiły).

Tabela 17. Analiza bezpieczeństwa – zgony, utarta pacjentów z badania i ciężkie zdarzenia niepożądane – na podstawie badania Zepp 2004, Cheng 2004

Punkt końcowy	Badanie	Infanrix hexa	Infanrix-IPV/Hib+HBV	OR*/RR (95% CI)
		n/N (%)	n/N (%)	
Zgon	Zepp 2004	0/2121 (0,0)	1/708 (0,0) [^]	0,27 (0,00; 28,63)*
Utrata pacjentów z powodu SAE				
Utrata pacjentów z powodu SAE	Zepp 2004 (Saenger 2005)	0/4032 (0,0)	1/4018 (0,0) [^]	0,13 (0,00; 6,80)*
Ciężkie zdarzenia niepożądane				
SAE ogółem	Zepp 2004	55/2163 (2,6) [^]	24/720 (3,3)	0,76 (0,48; 1,22)
	Zepp 2004 (Saenger 2005 – badanie B)	18/4032 (0,4)	24 ^{###} /4018 (0,6)	0,75 (0,41; 1,37)
	Zepp 2004 (Saenger 2005 – badanie A) – w okresie 30 dni od szczepienia	7/bd (0,7)	2/bd (0,4)	-
	Cheng 2004	8/bd (bd)	5 [#] /bd (bd)	-
SAE związane ze szczepieniem	Zepp 2004	2 ^{###} /2163 (0,09)*	1 ^{####} /720 (0,14)	0,67 (0,06; 7,33)

*OR obliczone metodą Peto, [^]obliczenia wnioskodawcy; [#]jeden przypadek sklasyfikowany jako związany ze szczepieniem; ^{##}2 przypadki związane z zastosowaną immunizacją (u 1 dziecka: drgawki gorączkowe i zapalenie migdałków, u 2 dziecka: nawracające wymioty; ^{###}1 dziecko wymagało hospitalizacji z powodu gorączki i przechodziło łagodne zapalenie krtani z kolej 2 dziecko doznało alergii 5h po podaniu 2. dawki szczepionki; ^{####} gorączka, która wymagała hospitalizacji wraz z podejrzeniem zapalenia opon mózgowych
Skróty: AE – zdarzenia niepożądane, SAE – ciężkie zdarzenia niepożądane, bd – brak danych

Niepożądane odczyny poszczepienne (Szczegóły zaprezentowano w Tabeli 18)

- Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem

W publikacji Cheng 2004 i Zepp 2004 (Saenger 2005) oceniono częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem. W badaniu Cheng 2004 nie odnotowano IS różnic w zakresie występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych (spodziewanych i niespodziewanych łącznie) wśród dzieci, które otrzymały szczepienie Infanrix hexa i Infanrix IPV/Hib+HBV. W badaniu Zepp 2004 nie odnotowano IS różnic w zakresie spodziewanych odczynów poszczepiennych ogółem, ale zareportowano IS wyższe o 1,43 razy ryzyko wystąpienia niepożądanych, spodziewanych odczynów poszczepiennych 3. stopnia (RR=1,43 (95% CI: 1,01; 2,03); NNH =17). Obliczona przez autorów publikacji Zepp 2004 (Saenger 2005) procentowa różnica nie wykazała

istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi szczepionkami i wynosiła 6,31% (95% CI: 0,99; 11,36) (zgodnie z założeniami autorów badania hipoteza non-inferiority nie została spełniona, gdyż górna granica przedziału ufności została przekroczona (nie większa niż 10%)).

W niniejszej analizie zaprezentowano również wyniki dotyczące poszczególnych niepożądanych odczynów poszczepiennych, które wystąpiły u co najmniej 5% zaszczepionych dzieci, w którejkolwiek z grup.

- Miejscowe odczyny poszczepienne

W badaniu Arístegui 2003 najczęściej raportowanymi miejscowymi odczynami poszczepiennymi, które wystąpiły w dniu szczepienia pierwotnego i 4 dni po bez względu na zastosowaną szczepionkę były zaczerwienienie, ból i obrzęk. Analiza statystyczna wyników przeprowadzona przez autorów badania wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść Infanrix hexa w przypadku obrzęku ogółem ($p < 0,05$). Zdarzenia niepożądane 3. stopnia występowały u mniej niż 5% pacjentów.

W badaniu Arístegui 2003 przedstawiono również dane dotyczące liczby dzieci, u których po każdej dawce szczepionki pierwotnej zaobserwowano miejscowe odczyny poszczepienne. Po 1. dawce szczepionki Infanrix hexa najczęściej odnotowywano zaczerwienienie (28,3%), natomiast w grupie kontrolnej (zarówno Infanrix-IPV/Hib, jak i HBV) ból (22,6%). Po 2. i 3. dawce w grupie Infanrix hexa również najczęściej raportowano zaczerwienienie: 33,6% i 29,2%, a w grupie kontrolnej Infanrix-IPV/Hib: obrzęk (dane nie zaprezentowane w tabeli). Szczegółowe dane w powyższym zakresie zaprezentowano na str. 90 AKL wnioskodawcy.

W badaniu Cheng 2004 również analizowano częstość wystąpienia miejscowych odczynów poszczepiennych, które raportowano w dniu szczepienia oraz w 4-dniowym okresie obserwacji po cyklu szczepienia pierwotnego, niemniej ze względu na fakt, iż dane dla Infanrix-IPV/Hib i szczepionki HBV podawano oddzielnie, wyników nie przedstawiono w niniejszej analizie (str. 95 AKL wnioskodawcy).

W badaniu Zepp 2004 (publikacja Saenger 2005, badanie A) analizowano częstość występowania odczynów poszczepiennych po podaniu szczepienia uzupełniającego. Nie wykazano IS różnic pomiędzy odczynami poszczepiennymi ogółem i 3. stopnia występującymi u dzieci zaszczepionych Infanrix hexa a Infanrix-IPV/Hib +HBV. Najczęstszym odczynem poszczepiennym obserwowanym po podaniu pojedynczej dawki Infanrix hexa było zaczerwienienie (48,2%). Zaczerwienienie było również najczęstszym odczynem poszczepiennym 3. stopnia.

Analizę miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych po szczepieniu uzupełniającym i 3-dniowym okresie obserwacji przeprowadzono również w badaniu Zepp 2004 – publikacji Heininger 2007. Dane przedstawiono jednak jedynie dla ramienia Infanrix hexa, stąd danych tych nie przedstawiono w ramach niniejszej analizy w formie tabelarycznej. Najczęściej zgłaszanym miejscowym odczynem poszczepiennym w badaniu również było zaczerwienienie (54,6% osób – zaczerwienienie ogółem i 11% osób – zaczerwienienie 3. stopnia).

- Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne

W badaniu Cheng 2004 nie zidentyfikowano IS różnic pomiędzy interwencją i komparatorem w zakresie NOP (niepożądane odczyny poszczepienne) (ogółem i 3. stopnia), poza istotnie statystycznie rzadszym o 48% występowaniem utraty apetytu ($RR=0,52$ (95% CI: 0,29; 0,93)). Żadne z zareportowanych ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych nie był związany ze szczepionką Infarix hexa, natomiast zarejestrowano 3 takie przypadki (gorączka) w ramieniu komparatora (dane nieprzedstawione w tabeli).

W badaniu Arístegui 2003 raportowano częstość występowania ogólnych odczynów poszczepiennych, które wystąpiły w trakcie podawania szczepienia pierwotnego. W badaniu wskazano, iż gorączka występowała IS częściej w grupie stosującej Infanrix hexa w porównaniu do komparatora (21,1% vs 12,2%; $p < 0,05$). Zdarzenia 3. stopnia zostały uznane za niezwiązane z podanym szczepieniem.

W badaniu Zepp 2004 (Saenger 2005) analizowano częstość raportowania ogólnych odczynów poszczepiennych w trakcie podawania dawek uzupełniających szczepień. Nie zareportowano IS różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem dla drażliwości, gorączki i senności (poza utratą apetytu w 3. stopniu nasilenia (1,6% vs 0,9%; $RR=1,82$ (95%CI: 1,16; 2,86) – wynik nieistotny klinicznie – dane nieprzedstawione w tabeli – występowały u mniej niż 5% dzieci).

W badaniu Zepp 2004 (publikacja Heininger 2007) również raportowano odczyny poszczepienne występujące w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3 dniowym okresie obserwacji, jednak jedynie w ramieniu Infanrix hexa. U dzieci najczęściej występowała gorączka (45,9%) i drażliwość (45,6%) (dane nieprzedstawione w tabeli).

- Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne

Występowanie niespodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych podczas szczepienia pierwotnego raportowano w badaniach Cheng 2004 i Arístegui 2003, natomiast podczas szczepienia uzupełniającego w badaniu Zepp 2004 (Saenger 2005).

W badaniach Arístegui 2003 i Zepp 2004 częstość zgłaszania reakcji ogółem była porównywalna między grupami (brak IS różnic w badaniu Zepp 2004). Natomiast niespodziewane NOP związane ze szczepieniem występowały częściej w ramieniu Infanrix hexa niż Infanrix-IPV/Hib+HBV (10% vs 0,97%). W przypadku badania Cheng 2004 wykazano IS niższe o 42% prawdopodobieństwo wystąpienia niespodziewanych, niepożądanych odczynów poszczepiennych w przypadku stosowania Infanrix hexa w porównaniu z komparatorem (RR=0,52 (95% CI: 0,29; 0,93)).

- Niepożądane odczyny poszczepienne wymagające interwencji medycznej

Występowanie niepożądanych odczynów poszczepiennych wymagających interwencji medycznej podczas szczepienia pierwotnego raportowano w badaniu Zepp 2004 (publikacja główna). Nie zidentyfikowano IS różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem w zakresie wszystkich zdarzeń występujących u ponad 5% pacjentów. W przypadku zdarzeń 3. stopnia ogółem (dane nieprzedstawione w tabeli), które występowały odpowiednio u 2,5% i 4,5% pacjentów, wykazano IS różnię na korzyść interwencji wnioskowanej (RR=0,56 (95% CI: 0,37; 0,86)).

Tabela 18. Analiza bezpieczeństwa – niepożądane odczyny poszczepienne – na podstawie badania Zepp 2004, Cheng 2004, Arístegui 2004

Punkt końcowy	Badanie	Infanrix hexa	Infanrix-IPV/Hib+HBV	RR (95% CI)	
		n/N (%)	n/N (%)		
Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem					
Spodziewane i niespodziewane po podaniu szczepienia pierwotnego	Cheng 2004	59/68 (75,0)	51/71 (83,3)	0,90 (0,76; 1,07)	
Spodziewane (ogółem) po podaniu szczepienia uzupełniającego	Zepp 2004 (Saenger 2005 – badanie A)	495/686 (72,2)	157/227 (69,2)	1,04 (0,95; 1,15)	
Spodziewane (3. stopnia) po podaniu szczepienia uzupełniającego		143/686 (20,8)	33/227 (14,5)	1,43 (1,01; 2,03) NNH=17 (95% CI: 1,01; 2,03)[§]	
Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne					
Miejscowe odczyny poszczepienne w dniu szczepienia pierwotnego i 4 dniowym okresie obserwacji	Ból ogółem	Arístegui 2003	81/359 [^] (22,6)	58/345 [^] (22,6)	NO
	Zaczerwienie nie ogółem		109/359 [^] (30,4)	72/345 [^] (20,9)	NO
	Obrzęk ogółem		81/359 [^] (22,6)	52/345 [^] (15,1)	NO[®]
Miejscowe odczyny poszczepienne w dniu szczepienia uzupełniającego i 3 dniowym okresie obserwacji	Ból ogółem	Zepp 2004 (Saenger 2005)	214*/685 (31,2)	75*/227 (33,0)	0,95 (0,76; 1,17)
	Ból 3. Stopnia		44*/685 (6,4)	7*/227 (3,1)	2,08 (0,95; 4,56)
	Zaczerwienie nie ogółem		330*/685 (48,2)	97*/227 (42,7)	1,13 (0,95; 1,34)
	Zaczerwienie nie 3. Stopnia		60*/685 (8,8)	14*/227 (6,2)	1,42 (0,81; 1,49)
	Obrzęk ogółem		210*/685 (30,7)	62*/227 (27,3)	1,12 (0,88; 1,43)
	Obrzęk 3. Stopnia		59*/685 (8,6)	17*/227 (7,5)	1,15 (0,68; 1,93)
Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne					
Odczyny po /w trakcie szczepienia pierwotnego**	Gorączka [#]	Cheng 2004	34*/68 (50,0)	29*/71 (40,8)	1,22 (0,85; 1,77)
		Arístegui 2003	76/354 (21,1)	42/345 (12,2)	NO[®]
	Drażliwość	Cheng 2004	23*/68 (33,8)	35*/71 (49,3)	1,57 (0,27; 9,09)

Punkt końcowy	Badanie	Infanrix hexa	Infanrix-IPV/Hib+HBV	RR (95% CI)	
		n/N (%)	n/N (%)		
Utrata apetytu	Aristegui 2003	143/359 (39,7)	113/345 (32,8)	NO	
	Cheng 2004	13*/68 (19,1)	26*/71 (36,6)	0,52 (0,29; 0,93)[§] NNT=6 (95% CI: 4; 34)	
	Aristegui 2003	91/359 (25,3)	74/345 (21,4)	NO	
	Cheng 2004	15*/68 (22,1)	21*/71 (29,6)	0,75 (0,42; 1,32)	
	Aristegui 2003	99/359 (27,5)	100/345 (29,0)	NO	
Senność	Zepp 2004 (Saenger 2005, badanie A)	231*/685 (33,7)	69*/227 (30,4)	1,11 (0,9; 1,39)	
		289*/685 (42,2)	79*/227 (34,8)	1,21 (0,99; 1,48)	
		238*/685 (33,7)	70*/227 (30,8)	1,13 (0,90; 1,40)	
		195*/685 (28,5)	55*/227 (24,2)	1,17 (0,91; 1,52)	
Odczyny poszczepienne w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 4 dniowym okresie obserwacji	Senność	Zepp 2004 (Saenger 2005, badanie A)	231*/685 (33,7)	69*/227 (30,4)	1,11 (0,9; 1,39)
Gorączka [#]	289*/685 (42,2)		79*/227 (34,8)	1,21 (0,99; 1,48)	
Drażliwość	238*/685 (33,7)		70*/227 (30,8)	1,13 (0,90; 1,40)	
Utrata apetytu	195*/685 (28,5)		55*/227 (24,2)	1,17 (0,91; 1,52)	
Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne					
Po cyklu szczepienia pierwotnego	Cheng 2004	16/68 (23,5)	29/78 (37,2)	0,58 (0,35; 0,96) NNT=6(95% CI: 4; 50)	
Ogółem (szczepienie pierwotne)	Aristegui 2003	110/bd (30,64)	103/bd (29,86)	NO	
Związane ze szczepieniem pierwotnym		11/bd (10)	1/bd (0,97)	NO	
Po szczepieniu uzupełniającym	Zepp 2004 (Saenger 2005)	275*/685 (40,1)	84*/227 (37,0)	1,08 (0,89; 1,32)	
Niepożądane odczyny poszczepienne wymagające interwencji medycznej – po szczepieniu pierwotnym					
Ogółem	Zepp 2004	1350/ 2121 (63,6)	452/ 708 (63,8)	1,00 (0,94; 1,06)	
Zaburzenia układu oddechowego		831*/ 2121 (39,2)	286*/ 708 (40,4)	0,97 (0,87; 1,08)	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe		335*/ 2121 (15,8)	114*/ 708 (16,1)	0,98 (0,81; 1,19)	
Zaburzenia skórne		316*/ 2121 (14,9)	109*/ 708 (15,4)	0,97 (0,79; 1,18)	

[§]RD=0,06 (95% CI: 0,01; 0,12),

[@]dane z badania – p<0,05

[§] RD=-0,18 (95% CI: -0,32; -0,03)

*oszacowano w analizie wnioskodawcy

**dla badania Chen 2004 po szczepieniu/ dla badania Aristegui 2003 w trakcie

[^]liczba zwróconych dzienniczeków po podaniu wszystkich dawek szczepionek

^{^^}oszacowania Agencji

[#]W badaniu Cheng 2004 gorączkę definiowano jako temp. ciała $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$, a w badaniu Aristegui 2003 i Zepp 2004 jako temp. $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$

Skróty: bd – brak danych, NO – niemożliwe do oszacowania

• Infanrix hexa vs Pentaxim + HBV – porównanie pośrednie

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa ze schematem szczepienia zawierającym szczepionkę Pentaxim + WZW B (Enerix-B). We wszystkich 4 RCT włączonych do porównania (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) oceniano reaktogenność i bezpieczeństwo. Przeprowadzone porównanie pośrednie nie wykazało istotnych statystycznie różnic w żadnym z analizowanych punktów końcowych. Szczegóły prezentuje poniższa tabela.

Tabela 19 Wyniki analizy pośredniej porównującej reaktogenność oraz bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa vs Pentaxim + Enerix-B (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)

Punkt końcowy	RR/OR* (95% CI)			Istotność statystyczna
	Infanrix hexa vs Hexacima	Pentaxim + Enerix-B vs Hexacima	Infanrix hexa vs Pentaxim + Enerix-B	
Reaktogenność oraz bezpieczeństwo				

Punkt końcowy	RR/OR* (95% CI)			Istotność statystyczna
	Infanrix hexa vs Hexacima	Pentaxim + Engerix-B vs Hexacima	Infanrix hexa vs Pentaxim + Engerix-B	
Zgony	Lanata 2012: brak zgonów; Becerra Aquino 2012: 1 zgon	Nie odnotowano wystąpienia zgonów	-	-
Utraty dzieci z badania ogółem	1,21 (0,73; 2,03)*	0,87 (0,42; 1,80)	1,39 (0,57; 3,38)†	NS
Utraty dzieci z badania z powodu AEs	Nie odnotowano wystąpienia utraty z powodu AEs			-
Utraty dzieci z okresu follow-up	1,57 (0,80; 3,08)^	0,13 (0,01; 1,30)*^	12,08 (0,97; 150,91)†	NS
SAEs	0,67 (0,11; 3,95)^	1,19 (0,68; 2,08)	0,56 (0,09; 3,67)	NS
Natychmiastowe NOP	Nie odnotowano wystąpienia natychmiastowych NOP	0,42 (0,17; 1,05)^	-	-
Niespodziewane NOP (7 dni)	1,10 (0,90; 1,35)^	0,96 (0,73; 1,26)	1,15 (0,82; 1,61)	NS
Niespodziewane NOP (30 dni)	1,00 (0,90; 1,12)	<19% (Ceyhan 2017)	-	-
Miejscowe NOP ogółem	0,93 (0,87; 0,99)^	0,93 (0,87; 0,98)	1,00 (0,92; 1,09)	NS
Miejscowe NOP 3. Stopnia	0,73 (0,46; 1,12)	0,49 (0,37; 0,66)	1,49 (0,86; 2,57)	NS
Ogólne NOP ogółem	0,73 (0,41; 1,32)^	0,97 (0,93; 1,04)	0,75 (0,42; 1,35)	NS
Ogólne NOP 3. Stopnia	0,76 (0,46; 1,25)^	0,73 (0,61; 0,88)	1,04 (0,61; 1,77)	NS
Gorączka ogółem	0,85 (0,71; 1,03)	0,69 (0,50; 0,94)^	1,23 (0,85; 1,78)	NS
Gorączka 3. Stopnia	1,44 (0,59; 3,55)	1,51 (0,26; 8,91)^	0,95 (0,13; 6,92)	NS
Wymioty ogółem	0,92 (0,74; 1,15)	0,90 (0,71; 1,14)^	1,02 (0,74; 1,41)	NS
Wymioty 3. Stopnia	0,61 (0,08; 4,75)^	0,71 (0,41; 1,22)^	0,86 (0,10; 7,11)	NS
Płacz ogółem	0,86 (0,77; 0,96)	0,73 (0,58; 0,93)^	1,18 (0,91; 1,53)	NS
Płacz 3. Stopnia	0,37 (0,11; 1,29)	0,62 (0,35; 1,11)^	0,60 (0,15; 2,32)	NS
Senność ogółem	0,93 (0,62; 1,40)	1,05 (0,82; 1,34)^	0,89 (0,55; 1,43)	NS
Senność 3. Stopnia	0,49 (0,18; 1,32)	1,58 (0,63; 3,97)^	0,31 (0,08; 1,20)	NS
Utrata apetytu ogółem	0,91 (0,76; 1,09)	0,98 (0,77; 1,24)^	0,93 (0,69; 1,25)	NS
Utrata apetytu 3. Stopnia	1,44 (0,47; 4,40)	0,75 (0,37; 1,54)^	1,92 (0,51; 7,23)	NS
Drażliwość ogółem	0,94 (0,88; 1,02)	0,96 (0,82; 1,12)^	0,98 (0,82; 1,16)	NS
Drażliwość 3. Stopnia	0,64 (0,34; 1,22)	0,71 (0,43; 1,18)^	0,90 (0,40; 2,03)	NS

*Obliczone metodą Peto OR; ^Wyniki pochodzą z jednego badania; †Wyniki w ramach porównań bezpośrednich zostały przedstawione za pomocą różnych parametrów EBM (tj. Peto OR lub RB) – uzyskany wyn k analizy pośredniej należy traktować z ostrożnością

Skróty: NOP – niepożądany odczyn poszczepienny, AE – zdarzenia niepożądane NS – wynik nieistotny statystycznie

Dodatkowa analiza – Infanrix hexa vs 6w1 – Hexacima

Metaanaliza dwóch badań RCT (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012) (Tabela 19) wykazała, IS niższe o 14% ryzyko względne płaczu ogółem na korzyść Infanrix hexa vs Hexacima (RR=0,86 (95% CI: 0,77; 0,96); NNT = 10 (95% CI: 7, 34)).

Nie uzyskano znamienności statystycznej dla pozostałych ocenianych punktów końcowych ocenianych w ramach metaanalizy.

Jednocześnie w badaniu Becerra Aquino 2012 prawdopodobieństwo wystąpienia miejscowych (spodziewane) niepożądanych odczynów poszczeniennych ogółem było niższe o 7% w grupie stosującej Infanrix hexa vs Hexacima (RR=0,93 (95% CI: 0,87; 0,99) (wynik na granicy istotności).

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa – Infanrix hexa u dzieci urodzonych przedwcześnie

W analizowanych badaniach ocenie poddano pkt końcowe tj. zgony, utraty z badania, ciężkie niepożądane zdarzenia niepożądane.

W badaniu Vazquez 2008 zarejestrowano 2 zgony (w tym jeden w opinii badaczy był najprawdopodobniej związany z zastosowaną szczepionką) oraz 1 przypadek zgonu zarejestrowano w badaniu Omeñaca 2011.

W próbie klinicznej Martinon-Torres 2015 częściej odnotowywano SAEs ogółem w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie niż w grupie dzieci urodzonych w terminie (odpowiednio 14% vs 5%, p=0,051).

W badaniu Omeñaca 2011 zauważono zbliżoną częstość występowania SAEs po cyklu szczepień pierwotnych pomiędzy analizowanymi grupami (preterm: 9,5% vs term: 8,7%), a odsetek dzieci z niespodziewanym NOP był nieznacznie niższy w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie, w porównaniu do dzieci urodzonych w terminie (12,4% vs 19,0%).

Szczegółową analizę bezpieczeństwa zaprezentowano w rozdziale 10.7 AKL wnioskodawcy.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa – badania obserwacyjne

W ramach dodatkowej analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy zidentyfikowano 4 badania obserwacyjne (Lackmann 2004 (N=687), Puente 2020 (okres zbierania danych – 17 lat – 31 892 spontanicznych zgłoszeń AE) – badania postmarketingowe; Kemmeren 2017, Lin 2012 – podanie szczepionki w koadministracji) oceniające bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa stosowanej we wnioskowanej populacji pacjentów.

Wyniki przedstawione w badaniu Lackmann 2004 wskazują, iż podanie Infanrix hexa nie wiąże się z wystąpieniem poważniejszych komplikacji. W badaniach Kemmeren 2017 oraz Lin 2012 najczęściej występującym miejscowym NOP był ból w miejscu podania oraz zaczerwienienie. W badaniu Lin 2012 podano informacje, iż nie odnotowano przypadków temperatury $\geq 40^{\circ}\text{C}$ (AE 3. stopnia), a pozostałe AEs o poważnym nasileniu wystąpiły u poniżej 7% dzieci. Ponadto, w badaniu Lin 2012 odnotowano poważne zdarzenia niepożądane u 15 dzieci, jednak żadne nie zostało uznane za mogące mieć związek ze szczepieniem. Nie odnotowano także przypadków zgonów. Dane dotyczące bezpieczeństwa na podstawie badania Puente 2020 potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa stosowania immunizacji z użyciem szczepionki Infanrix hexa.

Profil bezpieczeństwa na podstawie powyższych badań omówiono szczegółowo w AKL wnioskodawcy w rozdziale 17.3, natomiast odnalezione opisy przypadków (nieprzedstawione w niniejszym opracowaniu) zaprezentowano w rozdziale 17.4.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

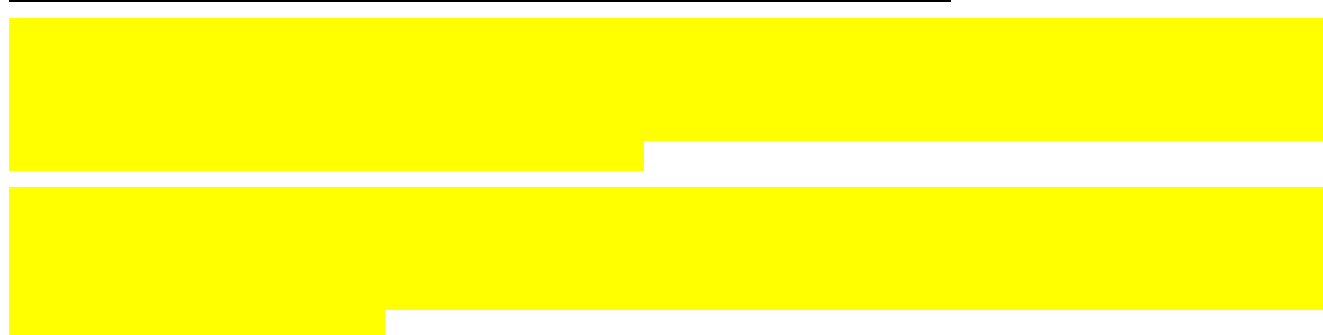
Wnioskodawca nie zaakceptował szczepionek 3w1 i 4w1 jako odpowiednich komparatorów dla wnioskowanej interwencji. Niemniej w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych dokonał wyszukiwania dowodów (nie wskazano metodyki), które mogłyby posłużyć do przeprowadzenia porównania skuteczności i bezpieczeństwa Infanrix hexa z ww. interwencjami.

Infanrix hexa vs szczepionka 3w1 (DTwP + IPV + Hib + WZW B)

W uzupełnieniach wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, iż



Infanrix hexa vs szczepionka 4w1 (DTaP-IPV lub DTPa-IPV + Hib + WZW B)



4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje na podstawie ChPL

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

Zgłaszane działania niepożądane po podaniu

Do **bardzo często** występujących działań niepożądanych ($\geq 1/10$) produktu Infanrix hexa należą: utrata apetytu, nietypowy płacz, drażliwość oraz niepokój.

Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) zgłaszano działania niepożądane takie jak nerwowość, biegunka, wymioty, gorączka $> 39,5^{\circ}\text{C}$, reakcje w miejscu podania, w tym stwardnienie, zlokalizowany obrzęk w miejscu podania ($> 50\text{mm}$).

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.

Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) występowały zakażenia ze strony górnych dróg oddechowych, kaszel, senność lub rozlany obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, czasem z objęciem sąsiadującego stawu.

Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) zgłaszane były uogólnione powiększenia węzłów chłonnych, małopłytkowość (trombocytopenia), reakcje anafilaktyczne, reakcje anafilaktoidalne (w tym pokrzywka), reakcje alergiczne (w tym świąd), zapaść lub stan podobny do wstrząsu (epizod hipotoniczno – hiporeaktywny), zapalenie oskrzeli, bezdech (u bardzo wczesnie urodzonych wcześniaków (urodzonych ≤ 28 . tygodnia ciąży), wysypka, obrzęk

naczynioruchowy, obrzęk całej kończyny, w którą podano szczepionkę, rozległy obrzęk, naciek w miejscu podania lub pęcherzyki w miejscu podania.

Bardzo rzadko (<1/10 000) zgłaszano drgawki (z gorączką lub bez gorączki) lub zapalenie skóry.

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.

Baza WHO

Na stronie WHO UMC (WHO Uppsala Monitoring Centre) nie odnaleziono danych dotyczących zgłoszeń działań niepożądanych, które wystąpiły po zastosowaniu produktu leczniczego Infanrix hexa.

EMA, FDA, URPL

Na stronie EMA, FDA, URPL nie odnaleziono żadnych dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Infanrix hexa.

4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania 6-składnikowej szczepionki skojarzonej Infanrix hexa w porównaniu z aktualnie stosowanymi w Programie Szczepień Ochronnych szczepionkami wysokoskojarzonymi: pięcioskładnikowymi (5w1) wraz z pojedynczą szczepionką uzupełniającą schemat (HBV) oraz ze szczepionką sześćskładnikową – Hexacima w populacji dzieci do 2. roku życia.

Dodatkowo wnioskodawca zdecydował o przedstawieniu oceny efektywności klinicznej szczepionki Infanrix hexa stosowanej w koadministracji ze szczepionkami przeciwko rotawirusom, pneumo- i/lub meningokokom oraz oceny efektywności klinicznej szczepionki w populacji z grup ryzyka tj. dzieci przedwcześnie urodzonych i/lub z niską masą urodzeniową.

Zdaniem analityków Agencji komparatory dla wnioskowanej interwencji stanowią również szczepionki 3w1 (dostępna w ramach PSO szczepionka DTwP) oraz 4w1 (DTaP-IPV lub DTPa-IPV). Wnioskodawca

Infanrix hexa vs szczepionki 5w1

W ramach porównania wnioskowanej interwencji ze szczepionkami 5w1 odnaleziono 3 badania RCT dotyczące porównania Infanrix hexa ze szczepionką Infanrix IPV/Hib w koadministracji z monowalentną szczepionką przeciw WZW B – Zepp 2004 (szczepienie pierwotne i uzupełniające), Cheng 2004 (szczepienie pierwotne) i Arístegui 2003 (szczepienie pierwotne). W badaniu Arístegui 2003, w którym oceniano wskaźnik seroprotekcji i odpowiedzi na szczepienie po 1 miesiącu od zakończenia szczepienia pierwotnego zarówno w ramieniu interwencji, jak i w ramieniu komparatora wszystkie dzieci uzyskały 100% seroprotekcję przeciw antygenom: błonicy, tężca, polio typu 1. i 3. oraz PRP ($\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$). W grupie, która otrzymała Infanrix hexa obserwowano IS wyższą szansę na uzyskanie ochronnego poziomu anty-PT niż w grupie, u której zastosowano Infanrix-IPV/Hib + HBV (OR Peto = 10,57 (95% CI: 1,04, 106,97). W badaniu Zepp 2004 (publikacja Heininger 2007) tj. w okresie 7-12 mies. od momentu szczepienia pierwotnego ochronny poziom antygenów: HBs ($\geq 10 \text{ mIU/ml}$) oraz krztuśca (anty-PT) występował IS częściej u dzieci w grupie Infanrix hexa niż Infanrix-IPV/Hib+HBV odpowiednio o 9% (RB=1,09 (95% CI: 1,01; 1,17) (wynik na granicy istotności statystycznej)) i 33% (RB=1,33 (95% CI: 1,10; 1,61). W przypadku odsetków seroprotekcji/serokonwersji względem pozostałych składników szczepionki nie wykazano IS różnic między grupami po podaniu analizowanych szczepionek.

W ramach analizy bezpieczeństwa nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy interwencją a komparatorem w zakresie: zgonów (Zepp 2004), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) (Zepp 2004, Cheng 2004) i SAE związanych z leczeniem, a także niepożądanych odczynów poszczepiennych (poza IS wyższym o 1,43 razy ryzykiem wystąpienia niepożądanych, spodziewanych odczynów poszczepiennych 3. stopnia (RR=1,43 (95% CI: 1,01; 2,03)) w badaniu Zepp 2004. W zakresie miejscowych odczynów poszczepiennych w badaniach najczęściej raportowano zaczerwienie, ból i obrzęk. W badaniu Arístegui 2003 analiza statystyczna wyników przeprowadzona przez autorów badania wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść Infanrix hexa w przypadku obrzęku

ogółem ($p < 0,05$). Natomiast w badaniu Zepp 2004 nie wykazano IS różnic między interwencjami. W zakresie ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych w badaniu Cheng 2004 IS rzadziej w ramieniu Infanrix hexa występowała utrata apetytu ($RR=0,52$ (95% CI: 0,29; 0,93), natomiast w badaniu Zepp 2004 po podaniu dawki uzupełniającej IS częściej występowała utrata apetytu ($RR=1,82$ (95%CI: 1,16; 2,86); wynik NS klinicznie 1,6% vs 0,9%), a w badaniu Arístegui 2003 IS częściej w grupie stosującej Infanrix hexa raportowano gorączkę (21,1% vs 12,2%; $p < 0,05$). W badaniach Arístegui 2003 i Zepp 2004 częstość zgłaszania niespodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem była porównywalna między grupami (brak IS różnic w badaniu Zepp 2004). Natomiast niespodziewane NOP związane ze szczepieniem w badaniu Alistegui 2003 występowały częściej w ramieniu Infanrix hexa niż Infanrix-IPV/Hib+HBV (10% vs 0,97%). W przypadku badania Cheng 2004 wykazano IS niższe o 42% prawdopodobieństwo wystąpienia niespodziewanych, niepożądanych odczynów poszczepiennych w przypadku stosowania Infanrix hexa w porównaniu z komparatorem ($RR=0,52$ (95% CI: 0,29; 0,93)). W zakresie niepożądanych odczynów poszczepiennych wymagających interwencji medycznej, raportowanych w badaniu Zepp 2004 nie zidentyfikowano IS różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem w zakresie wszystkich zdarzeń występujących u ponad 5% pacjentów.

W ramach analizy wnioskodawcy nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie Infanrix hexa z refundowaną szczepionką wysokoskojarzoną 5w1 – Pentaxim + HBV. W związku z powyższym do analizy włączono 4 badania RCT umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera przez wspólny komparator – szczepionkę Hexacima (badania Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011). W ramach analizy wykazano IS różnicę na korzyść Infanrix hexa względem szczepionki Pentaxim + HBV w zakresie szansy wystąpienia seroprotekcji dla antygenu błonicy z poziomem przeciwciał $\geq 0,01$ IU/ml (13,46 razy większa szansa) ($OR=13,46$ (95% CI: 2,09; 86,55)). W przypadku odsetków seroprotekcji/serokonwersji względem pozostałych składników szczepionki nie wykazano IS różnic między grupami po podaniu 3 dawek szczepienia podstawowego. Również w zakresie analizy bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Dodatkowa analiza – Infanrix hexa vs 6w1 – Hexacima

W związku z faktem, iż szczepionka Hexacima nie jest dotychczas refundowana w Polsce, jednak podlegała ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu i stanowi nier refundowaną praktykę kliniczną, zdecydowano o skrótowym przedstawieniu wyników analizy wnioskodawcy w zakresie porównania Infanrix hexa vs Hexacima. W ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki metaanalizy dwóch badań – Lanata 2012 i Becerra Aquino 2012, wykorzystane w porównaniu pośrednim Infanrix hexa vs Hexacima. Przeprowadzona analiza ilościowa wykazała IS wyższą szansę uzyskania seroprotekcji przeciw antygenom:

- HBs (≥ 100 mIU/ml) o 7% (OR Peto = 1,07 (95% CI: 1,05; 1,10)
- błonicy (anty-błonica $\geq 0,01$ IU/ml) – 3,5 krotnie (OR Peto = 3,50 (95% CI: 1,40; 8,70) w grupie dzieci szczepionych Infanrix hexa w porównaniu do grupy dzieci szczepionych Hexacima.

Nie uzyskano znamienności statystycznej dla pozostałych ocenianych punktów końcowych.

Jednocześnie w przypadku wyników z badania Becerra Aquino 2012 nie poddanych metaanalizie prawdopodobieństwo uzyskania wskaźnika seroprotekcji dla antygenu toksoidu tężcowego z poziomem przeciwciał $\geq 1,0$ IU/ml było IS wyższe w grupie Infanrix hexa w porównaniu do grupy, która otrzymała Hexacima ($RB=1,13$; 95%CI: 1,04, 1,23).

W zakresie bezpieczeństwa wyniki metaanalizy wykazały IS niższe o 14% ryzyko względne płaczu ogółem na korzyść Infanrix hexa vs Hexacima ($RR=0,86$ (95% CI: 0,77; 0,96); $NNT = 10$ (95% CI: 7, 34)). Nie uzyskano znamienności statystycznej dla pozostałych ocenianych punktów końcowych ocenianych w ramach metaanalizy.

Przeglądy systematyczne

W ramach wyszukiwania w analizie wnioskodawcy odnaleziono 6 przeglądów systematycznych – Tozzi 2007 Dhillon 2010, Bulik 2018, Dolhain 2019, Dolhain 2020 oraz Mukherjee 2021, w których oceniano immunogenność i/lub bezpieczeństwo stosowania szczepionki Infanrix hexa w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b w populacji zdrowych niemowląt i dzieci do drugiego roku życia.

W przeglądzie systematycznym Dhillon 2010 oceniano immunogenność, reaktogenność i bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego w porównaniu ze szczepionką 5w1 (DTPa-HBV-IPV) w skojarzeniu ze szczepionką przeciw *H. influenzae* (Hib) oraz 5w1 (DTPa-IPV/Hib) w połączeniu ze szczepionką przeciw WZW typu B (HBV). Wyniki powyższego przeglądu potwierdziły, że szczepionka Infanrix hexa stosowana w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego jest wysoce immunogenna w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca, polio typu 1, 2, 3, krztuśca, WZW typu B oraz Hib.

Wykazano także, że szczepionka Infanrix hexa w populacji dzieci, które otrzymały dawkę szczepienia przeciw WZW typu B bezpośrednio po urodzeniu oraz u dzieci przedwcześnie urodzonych, wzbudza silną odpowiedź immunologiczną na antygeny szczepionki.

W badaniu Dolhain 2019 oceniano immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa podawanej wraz z dodatkową dawką szczepionki monowalentnej przeciwko WZW typu B zaraz po urodzeniu. Wyniki przeglądu wskazują, że zastosowanie szczepionki 6w1 Infanrix hexa wykazuje zbliżoną immunogenność oraz porównywalny profil bezpieczeństwa względem szczepionki 5w1: Infanrix-IPV/Hib.

Celem opracowania Bulik 2018 była ocena profilu bezpieczeństwa szczepionek 6w1 zarejestrowanych w Europie na podstawie RCT opublikowanych w latach 2000 – 2016. Wykazano, iż Infanrix hexa jest dobrze tolerowana w czasie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego. W badaniach odnotowano łącznie 81 ciężkich zdarzeń niepożądanych u 2859 dzieci, które otrzymały tylko sześciowalentną szczepionkę, żadne z nich nie było uznane za zdarzenie związane z podaniem szczepionki. Nie odnotowano przypadków zgonów w czasie trwania badań.

W najnowszym przeglądzie systematycznym Mukherjee 2021 oceniano reaktywność oraz bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa względem wysokoskojarzonej szczepionki 6w1 – Hexacima (Hexaxim). We wnioskach wskazano, iż profil bezpieczeństwa (reaktywność) szczepionki Infanrix hexa jest lepszy od szczepionki Hexacima w zakresie analizowanych punktów końcowych (NOP 3. Stopnia, zaczerwienienie, ból, obrzęk, gorączka, płacz, senność, drażliwość, utrata apetytu).

Przeglądy Tozzi 2007 oraz Dolhain 2020 dotyczyły jedynie podawania szczepionki Infanrix Hexa w koadministracji z innymi szczepionkami (przeciwko pneumokokom lub meningokokom, rotawirusom, odrze, śwince, różyczce oraz ospie wietrznej), stąd nie odniesiono się do ich wyników w ramach niniejszej analizy.

Infanrix hexa vs szczepionka 3w1 i 4w1

Dodatkowa analiza – Infanrix hexa u dzieci urodzonych przedwcześnie i/lub o niskiej masie urodzeniowej

W ramach dodatkowej analizy wnioskodawcy przedstawiono wyniki 4 prospektywnych badań klinicznych bez randomizacji: Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Martinon-Torres 2015, Vazquez 2008 oraz 1 prospektywnego badania kohortowego z historyczną grupą kontrolną – Rouers 2020, w których przeprowadzono ocenę immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa u dzieci urodzonych przedwcześnie (preterm) w porównaniu do dzieci urodzonych w terminie (term). Badania te nie spełniały kryteriów włączenia do analizy wnioskodawcy ze względu na nieodpowiedni komparator. Niemniej wykazały zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa u dzieci z grupy ryzyka i dzieci zdrowych.

Zidentyfikowany przez wnioskodawcę przegląd systematyczny Chiappini 2019, w którym oceniano efektywność kliniczną, praktyczną oraz profil bezpieczeństwa analizowanych szczepionek wysokoskojarzonych 6w1 (w tym Infanrix hexa) u dzieci urodzonych przedwcześnie w porównaniu do dzieci urodzonych w terminie wskazał, że w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych zastosowanie szczepionek 6w1 ma wpływ na wystąpienie zbliżonej lub niższej częstości obserwowanych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z niemowlętami urodzonymi w terminie, co prawdopodobnie wynika ze słabszej reakcji układu odpornościowego u wcześniaków oraz zmniejszonej zdolności do wywoływania reakcji zapalnej. Wnioski przedstawione przez autorów przeglądu wskazują, że niezależnie od zastosowanej szczepionki (Hexyon, Infanrix Hexa, Vaxelis) odnotowywano wysokie wskaźniki seroprotekcji u wcześniaków (98,7% - 100%). Trochę niższe wskaźniki seroprotekcji odnotowano jedynie w odniesieniu do krztuśca i Hib (odpowiednio 92,4 i 92,5%). Żadne z ciężkich zdarzeń niepożądanych obserwowanych w tych badaniach nie zostało uznane za związane przyczynowo ze szczepieniem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były bezdech i zmiany odczynowe. Zdaniem autorów przeglądu wszystkie trzy oceniane sześciowalentne szczepionki mogą być podawane wcześniakom, chociaż potrzebne są dalsze badania dotyczące ich skuteczności.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności ekonomicznej stosowania wysokoskojarzonej szczepionki 6w1 Infanrix Hexa (DTPa-HBV-IPV-HIB) wskazanej do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), *poliomyelitis* (IPV) i zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib), w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) wydawanych w aptece na receptę w ramach.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Dodatkowo przeprowadzono analizę kosztów konsekwencji, będącą szczegółowym zestawieniem elementów kosztów. Jako efekt zdrowotny przedstawiono lata życia.

Porównywane interwencje

Interwencja oceniana:

- Infanrix hexa – wysokoskojarzona szczepionka (6w1) przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV, WZW B), poliomyelitis (IPV) i przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b (Hib)

Komparator:

- Infanrix-IPV-Hib – wysokoskojarzona szczepionka 5w1 przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), poliomyelitis (IPV) i przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b (Hib), podawana w skojarzeniu ze szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV, WZW B);
- Pentaxim – wysokoskojarzona szczepionka 5w1 przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), poliomyelitis (IPV) i przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b (Hib), podawana w skojarzeniu ze szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV, WZW B);
- Hexacima – wysokoskojarzona szczepionka 6w1 przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV, WZW B), poliomyelitis (IPV) i przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) (inne nazwy handlowe Hexaxim, Hexyon)

Komentarz analityków Agencji

Zdaniem analityków Agencji, ze względu na dotychczasowy brak refundacji produktu Hexacima, stanowi on komparator dodatkowy.

Perspektywa

- NFZ/MZ
- wspólna (NFZ/MZ + pacjent)

Horyzont czasowy

Przyjęto 2-letni horyzont analizy.

Model analizy minimalizacji kosztów

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu ekonomicznego przygotowanego w arkuszu MS Excel. W modelu nie uwzględniono żadnych parametrów klinicznych czy też parametrów dotyczących użyteczności.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Z uwagi na charakter zastosowanej techniki analitycznej tj. CMA, w modelu nie uwzględniono żadnych parametrów skuteczności. W oparciu o analizę efektywności klinicznej wykazano, że szczepionka Infanrix hexa wykazuje co najmniej zbliżoną immunogenność oraz porównywalny profil bezpieczeństwa w porównaniu z komparatorami.

Prawdopodobieństwo przeżycia

W analizie uwzględniono śmiertelność dzieci w okresie, w którym wykonywane są szczepienia obowiązkowe. Na podstawie danych z Głównego Urzędu Statystycznego, oszacowano roczny współczynnik śmiertelności wśród dzieci od 0. do 2. roku życia, a następnie na tej podstawie oszacowano miesięczne prawdopodobieństwo przeżycia i zgonu. W poniższej tabeli zestawiono odsetek przeżywających dzieci w okresach przyjmowania szczepionek.

Tabela 20. Odsetek przeżywających dzieci w okresie przyjmowania szczepionek (źródło AE wnioskodawcy)

Czas szczepienia	Odsetek żyjących dzieci
po urodzeniu	1,0000
2. miesiąc (po 6 tyg.)	0,9991
4. miesiąc (po 14 tyg.)	0,9968
5./6. Miesiąc	0,9943
7. miesiąc	0,9912
16./18. Miesiąc	0,9570
24. miesiąc	0,9308

Poziom wyszczepialności

Ponadto w analizie uwzględniono również współczynnik compliance rozumiany jako odsetek zaszczepionych dzieci, czyli poziom wyszczepialności. Wnioskodawca w analizie przyjął poziom wyszczepialności na podstawie NIZP-PZH dla 2018 r (dzieci urodzone w 2017 r.). W analizie dla szczepionek 6w1 przyjęto najwyższą wyszczepialność na poziomie 97,8%, a dla szczepionki 5w1 na poziomie 95,2%.

Analizowane schematy szczepień

W poniższej tabeli zaprezentowano schemat szczepień dla szczepionek 5w1 oraz 6w1 zgodny ze schematem szczepień ochronnych na 2021 r. (PSO) oraz z ChPL poszczególnych szczepionek. Zgodnie z poniższymi danymi, zastosowanie szczepionki 5w1 wiąże się łącznie z 7 wklęciami, natomiast zastosowanie szczepionki 6w1 wiązać się będzie z 5 wklęciami.

Tabela 21. Schemat szczepień ochronnych zgodny z PSO na rok 2021 oraz z ChPL dla szczepionek 6w1 (Infanrix hexa i Hexacima) oraz dla szczepionek 5w1 (Infanrix -IPV i Pentaxim) (źródło AE wnioskodawcy)

Miesiąc	Szczepionki 5w1* (Infanrix-IPV, Pentaxim)	Szczepionki 6w1 (Infanrix hexa, Hexacima)
Po urodzeniu	WZW typu B	WZW typu B
2. m.ż.*	WZW typu B	6w1
	5w1	
4. m.ż.**	5w1	6w1
5.-6. m.ż.	5w1	6w1
7. m.ż.	WZW typu B	-

Miesiąc	Szczepionki 5w1* (Infanrix-IPV, Pentaxim)	Szczepionki 6w1 (Infanrix hexa, Hexacima)
16.-18. m.ż.	5w1	6w1

* po ukończeniu 6. tygodnia życia

** po 8 tygodniach od poprzedniego szczepienia

Skróty: DTP – szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (pełnokomórkowa), Hib – szczepionka przeciw zakażeniom wywołanym Haemophilus influenzae typu b, IPV – szczepionka przeciw poliomyelitis, m.ż. – miesiąc życia, PSO – program szczepień ochronnych

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono jedynie koszty zakupu szczepionek z perspektywy płatnika oraz wspólnej.

Koszt interwencji

Proponowana cena zbytu netto szczepionki Infanrix hexa wynosi

. Poniżej przedstawiono charakterystykę cenową wnioskowanej interwencji.

Tabela 22. Cena szczepionki Infanrix hexa przy założeniu pozytywnej decyzji o objęciu refundacją

Skróty: CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowy, RSS – instrument podziału ryzyka, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Koszt komparatorów

W poniższej tabeli zestawiono średnie ceny szczepionek, które oszacowano na podstawie danych kosztowych zaczerpniętych z ostatnich dostępnych przetargów realizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy MZ w 2020 r.

Szczegóły zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 23. Ceny szczepionek refundowanych w ramach PSO przyjętych w analizie

Szczepionka	Oszacowana średnia cena za dawkę na podstawie danych z przetargów [PLN]	Źródło
Infanrix IPV-Hib		
Pentaxim		
WZW typu B		
Hexacima		

Instrument podziału ryzyka

Dyskontowanie

W analizie założono, że 3 dawki szczepienia pierwotnego dziecko przyjmie w ciągu 1. roku życia, natomiast dawkę uzupełniającą między 16. a 18 miesiącem życia. Z tego względu przeprowadzono dyskontowanie kosztów generowanych w 2. roku analizy, tj. kosztów poniesionych na dawkę przypominającą.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W niniejszym rozdziale opisano wyniki analizy przedstawione przez wnioskodawcę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ/MZ) oraz z perspektywy wspólnej NFZ/MZ i pacjenta.

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W poniższych tabelach zestawiono wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania Infanrix hexa ze szczepionką Infanrix-IPB-Hib + HBV, Pentaxim + HBV i Hexacima, w horyzoncie 2-letnim.

- w porównaniu ze szczepionką Infanrix-IPV-Hib + HbV
- w porównaniu ze szczepionką Pentaxim + HBV oraz
- w porównaniu ze szczepionką Hexacima,

Tabela 24. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – roczny koszt terapii. Porównanie Infanrix hexa vs Infanrix-IPV-Hib + HBV

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	Infanrix hexa	Infanrix-IPV-Hib + HBV	Infanrix hexa	Infanrix-IPV-Hib + HBV
Wariant bez RSS				
Koszt szczepienia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Wariant z RSS				
Koszt leków [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

Skróty: RSS – instrument podziału ryzyka

Tabela 25. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – roczny koszt terapii. Porównanie Infanrix hexa vs Pentaxim +HBV

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	Infanrix hexa	Pentaxim+HBV	Infanrix hexa	Pentaxim+HBV
Wariant bez RSS				
Koszt szczepienia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Wariant z RSS				
Koszt leków [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	

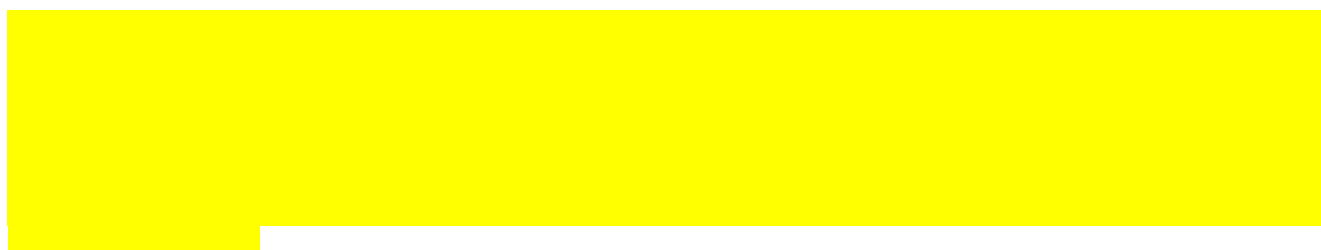
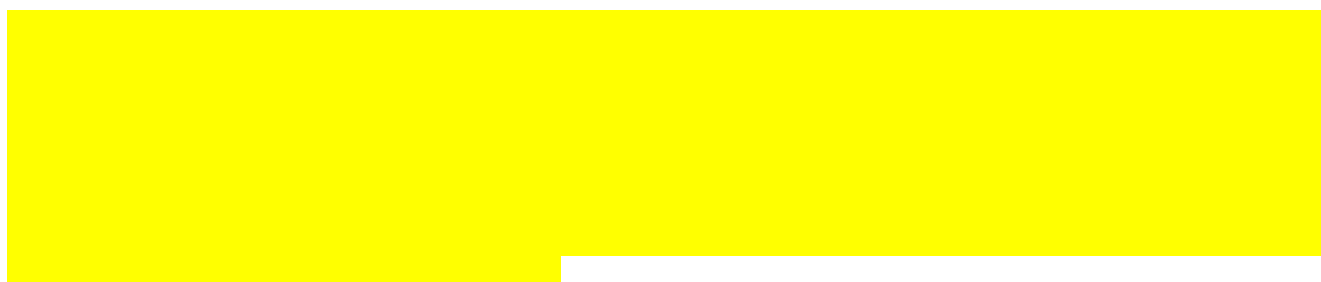
Skróty: RSS – instrument podziału ryzyka

Tabela 26. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – roczny koszt terapii. Porównanie Infanrix hexa vs Hexacima

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	Infanrix hexa	Hexacima	Infanrix hexa	Hexacima
Wariant bez RSS				
Koszt szczepienia [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	
Wariant z RSS				
Koszt leków [PLN]	■	■	■	■
Koszt inkrementalny [PLN]	■		■	

Skróty: RSS – instrument podziału ryzyka

5.2.2. Wyniki analizy progowej



■	■	■
■	■	■
■	■	■

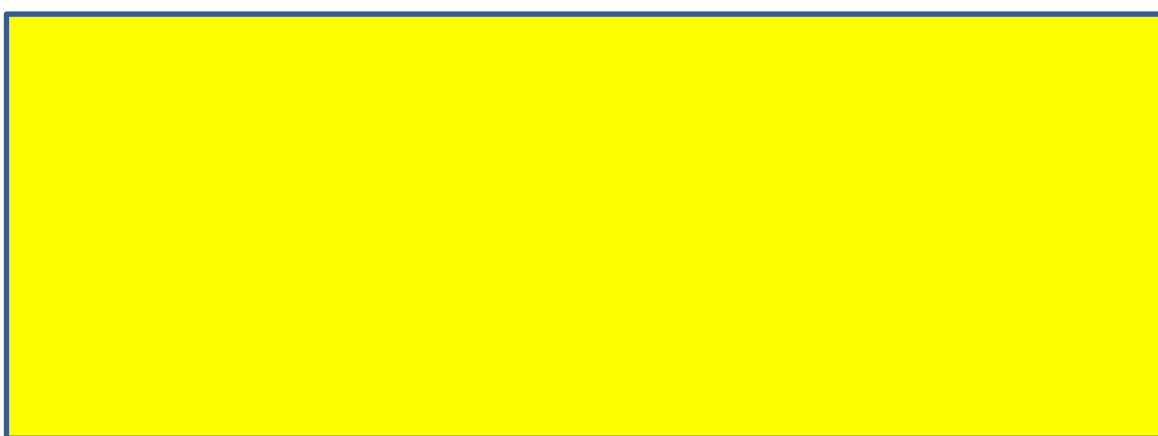
Tabela 28. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – koszty inkrementalne z uwzględnieniem RSS

Wariant analizy	Infanrix hexa vs Infanrix-IPV-HIB+HBV		Infanrix hexa vs Pentaxim +HBV		Infanrix hexa vs Hexacima	
	Koszt inkr. [PLN]	% zmiana	Koszt inkr. [PLN]	% zmiana	Koszt inkr. [PLN]	% zmiana
Perspektywa płatnika publicznego						
Analiza podstawowa	██████		██████		██████	
1	██████	█	██████	█	██████	
2	██████	█	██████	█	██████	█
3	██████	█	██████	█	██████	█
4	██████	█	██████	█	██████	█
5	██████		██████	█	██████	
6	██████	█	██████	█	██████	█
7	██████	█	██████		██████	█
Perspektywa wspólna						
Analiza podstawowa	██████		██████		██████	
1	██████		██████	█	██████	
2	██████	█	██████		██████	█
3	██████	█	██████	█	██████	█
4	██████	█	██████	█	██████	█
5	██████	█	██████		██████	
6	██████		██████		██████	
7	██████		██████		██████	

Skróty: inkr. – inkrementalny, RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

Poniżej przedstawiono wykres forest plot dla analizy wrażliwości w wariacie z uwzględnieniem RSS z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej dla porównań Infanrix hexa vs Infanrix-IPV-Hib+HBV, Pentaxim+HBV oraz Hexacima.





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

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/NIE	Wnioskodawca jako komparatory przyjął szczepionki 5w1 Infanrix-IPV-H b+HBV oraz Pentaxim+HBV, a także szczepionkę 6w1 Hexacima. Analitycy uznają powyższy wybór komparatorów za zasadny. Jednakże należy wskazać, iż pomimo faktu, że PSO na 2021 zaleca stosowanie szczepionek wysokoskojarzonych (5w1 i 6w1), to szczepionka 3w1 z pełnokomórkowym komponentem krztuśca w skojarzeniu ze szczepionkami Hib + HBV + IPV nadal stanowi podstawowy schemat szczepień refundowany w ramach PSO w populacji ogólnej. Z tego względu zdaniem analityków Agencji szczepionka 3w1 powinna zostać uwzględniona jako komparator. Powyższe stanowisko potwierdza również opinia eksperta prof. Jackowskiej Konsultant Krajowej ds. Pediatrii, która wskazała, że obecnie w sektorze publicznym stosuje się szczepionkę 3w1, a po objęciu refundacją szczepionki Infanrix hexa, przejmie ona 10% udziału szczepionki 3w1. Ponadto zdaniem analityków Agencji szczepionka 4w1, która jest refundowana w ramach PSO o czym świadczy przetarg ZPP-05-20 prowadzony przez Zakład Zamówień Publicznych Przy Ministrze Zdrowia również może stanowić komparator dla szczepionki Infanrix hexa.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów. Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził również analizę kosztów-konsekwencji.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z Wytycznymi HTA uwzględniono perspektywę płatnika publicznego i wspólną.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego wykazał zbliżony profil skuteczności i bezpieczeństwa dla ocenianej szczepionki i przyjętych komparatorów tj. Pentaxim + HBV, Infanrix-IPV-Hib+HBV oraz Hexacima.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Wnioskodawca przyjął 2-letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nd	Nd
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK/NIE	Wnioskodawca nie dokonał dyskontowania efektów z uwagi na nieuwzględnienie ich w analizie. Wnioskodawca dokonał dyskontowania kosztów na poziomie 5%, jednakże w opinii analityków Agencji z uwagi na niewielki wpływ na koszty oraz 2-letni horyzont analizy nie ma potrzeby uwzględniania dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd.	Nd

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/n.d.)	Komentarz oceniającego
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd.	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Wnioskodawca w swoich analizach jako komparator przyjął szczepionki 5w1 (Pentaxim+HBV oraz Infanrix-IPV-Hib+HBV), a także szczepionkę 6w1 Hexacima. W opinii Agencji przyjęte komparatory należy uznać za zasadne, jednakże należałoby również uznać za komparator szczepionkę 3w1 z pełnokomórkowym komponentem krztuśca DTwP+HIB+IPV+HBV oraz 4w1 DTaP-IPV+HIB +HBV. Wskazane powyżej szczepionki są refundowane w ramach PSO o czym świadczą przeprowadzone przetargi (ZZP-05/20, ZZP-06/20), a także nowo ogłoszony przetarg na szczepionkę 3w1 (ZZP-67/21).



5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (str. 39-41 analizy ekonomicznej):



Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Yellow redacted area covering the text of additional limitations identified by the agency analysts.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca zadeklarował, że modele zostały poddane walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie wartości skrajnych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych.

Dodatkowo wnioskodawca w ramach walidacji wewnętrznej sprawdził czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian w analizie wrażliwości.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w użytych formułach.

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził systematyczne wyszukanie innych analiz ekonomicznych dla ocenianej interwencji dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej predefiniowane kryteria włączenia – analizy ekonomiczne i użyteczności.

W ramach wyszukiwania odnaleziono natomiast jedną analizę ekonomiczną porównującą stosowanie szczepionek 5w1 DTPa-IPV-Hib oraz DTPw-IPV-Hib ze stosowaniem preparatu 6w1 DTPa-HBV-IPV-Hib (Fagnani 2004) oraz 1 abstrakt konferencyjny (Antonchak 2013) zawierający wyniki porównania kosztów stosowania szczepionki Infanrix hexa i szczepionki Pentaxim (łącznie ze szczepionką przeciwko WZW B). Jednakże z uwagi na fakt, iż w ww. publikacjach odniesiono się do wydatków związanych z realizacją szczepień ochronnych i oszczędności związanych z uniknięciem zachorowania, nie było możliwe porównanie wyników z rezultatami niniejszej analizy. Charakterystykę ww. analiz przedstawiono w AE wnioskodawcy na str. 27, tabela 17.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej z uwagi na uproszczony charakter analizy, w której wyznaczono wyłącznie koszty zakupu szczepionek.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji³

Oszacowania analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego

Tabela 31. Oszacowania własne analizy progowej dla szczepionki Infanrix hexa względem komparatorów w wariantach z i bez RSS z perspektywy płatnika

Porównanie ze szczepionką 3w1 (DTwP+HIB+IPV+HBV) oraz ze szczepionką 4w1 (DTaP-IPV+HIB +HBV)

Z uwagi na fakt, iż zarówno szczepionka 3w1, jak i 4w1 zdaniem analityków Agencji stanowią refundowane komparatory dla wnioskowanej technologii, analitycy przeprowadzili oszacowania własne z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy w celu porównania kosztów ww. szczepionek ze szczepionką Infanrix hexa.

Oszacowania przeprowadzono z zastosowaniem tych samych parametrów dotyczących prawdopodobieństwa przeżycia, dyskontowania kosztów, natomiast poziom wyszczepialności dla produktów 3w1 i 4w1 przyjęto na poziomie 95,2% (jak dla szczepionek 5w1). W poniższej tabeli zestawiono schemat szczepień zgodny z ChPL dla szczepionek 3w1 oraz 4w1, który posłużył do oszacowań kosztowych. Zgodnie z poniższą tabelą

zastosowanie szczepionki 3w1 wiązać się będzie z 14 wkłuciami, natomiast zastosowanie szczepionki 4w1 wiązać się będzie z 11 wkłuciami.

Tabela 32. Schemat szczepień z zastosowaniem szczepionek DTwP+HIB+IPV+HBV (3w1) oraz DTaP-IPV+HIB +HBV (4w1)

Miesiąc	3w1	4w1
Po urodzeniu	WZW B	WZW B
2. m.ż.**	WZW typu B	WZW typu B
	DTP (pełnokomórkowa)	4w1
	H b	Hib
4. m.ż.***	DTP (pełnokomórkowa)	4w1
	H b	
	IPV	Hib
5.-6. m.ż.	DTP (pełnokomórkowa)	4w1
	H b	
	IPV	Hib
7. m.ż.	WZW typu B	WZW typu B
16.-18. m.ż.	DTP (pełnokomórkowa)	4w1
	H b	
	IPV	Hib

W celu przeprowadzenia oszacowań kosztowych ocenianej szczepionki względem szczepionek 3w1 oraz 4w1 posłużono się danymi z przetargów za rok 2020 r. Przyjęte ceny oraz źródła danych zestawiono w poniższej tabeli. W przypadku więcej niż jednego źródła danych ostateczną cenę oszacowano jako średnią z kilku przetargów.

Tabela 33. Ceny szczepionek wykorzystane do oszacowań oraz źródła, na podstawie których oszacowano ceny

Szczepionka	Cena	Źródło
3w1	31,05	ZZP-06/20
4w1	59,18	ZZP-05/20
Hib	27,03	ZZP-126/20 ZZP-04/20
IPV	27,78	ZZP-128/20 ZZP-03/20

Tabela 34. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – roczny koszt terapii. Porównanie Infanrix hexa vs 3w1 DTwP+HIB+IPV+HBV

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	Infanrix hexa	DTwP+HIB+IPV+HBV	Infanrix hexa	DTwP+HIB+IPV+HBV
Wariant bez RSS				
Koszt szczepienia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Wariant z RSS				
Koszt leków [PLN]				

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	Infanrix hexa	DTwP+HIB+IPV+HBV	Infanrix hexa	DTwP+HIB+IPV+HBV
Koszt inkrementalny [PLN]				

Skróty: RSS – instrument podziału ryzyka



Tabela 35. Wyniki analizy minimalizacji kosztów – roczny koszt terapii. Porównanie Infanrix hexa vs 4w1 DTaP-IPV+HIB +HBV

Parametr	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa wspólna	
	Infanrix hexa	DTaP-IPV+HIB +HBV	Infanrix hexa	DTaP-IPV+HIB +HBV
Wariant bez RSS				
Koszt szczepienia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Wariant z RSS				
Koszt leków [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				

Skróty: RSS – instrument podziału ryzyka

Analiza progowa



Tabela 36. Analiza progowa dla szczepionek 3w1 oraz 4w1

Skróty: RSS – instrument podziału ryzyka

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji wysokoskojarzonej szczepionki Infanrix hexa (6w1) stosowanej u dzieci w wieku 0-18 miesięcy bez przeciwwskazań do szczepienia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b.

Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów, w której w ramach wariantu podstawowego porównał koszt stosowania szczepionki Infanrix hexa z kosztem szczepionek 5w1 (tj. Infanrix-IP-Hib oraz Pentaxim), a także ze szczepionką Hexacima. Wnioskodawca założył, że wszystkie ww. komparatory refundowane są w ramach PSO.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się kilkoma ograniczeniami. Zdaniem analityków Agencji w ramach wszystkich analiz należałoby jako komparatory przyjąć szczepionki refundowane w ramach PSO 3w1 (DTwP+HIB+IPV+HBV) oraz 4w1 (DTaP-IPV+HIB+HBV).

Ponadto w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął, że szczepionka Hexacima jest refundowana w ramach PSO, pomimo iż nie ma żadnych przetargów, świadczących o refundacji ww. szczepionki.

W 2020 r. firma Sanofi Pasteur Sp. z o.o. złożyła wniosek o refundację w ramach refundacji aptecznej [redacted] dla produktu Hexacima. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji wydali pozytywną opinię ws. objęcia refundacją. W poniższej tabeli zestawiono charakterystyki cenowe szczepionki Hexacima oraz szczepionki Infanrix hexa na podstawie wniosków refundacyjnych.

Tabela 37. Zestawienie cen szczepionek 6w1 – Hexacima i Infanrix Hexa

Szczepionka	CZN [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WDŚ [PLN]	Koszt NFZ [PLN]	
					[redacted]	[redacted]
Hexacima	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Infanrix Hexa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Skróty: CD – cena detaliczna, CHB – cena hurtowa brutto, CZN – cena zbytu netto, WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie nakładów ponoszonych przez płatnika publicznego, płatnika publicznego i pacjentów oraz pacjentów w związku z finansowaniem szczepionki Infanrix Hexa wskazanej do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), poliomyelitis (IPV) i zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) i Ministerstwa Zdrowia (MZ), z perspektywy wspólnej (NFZ/MZ + pacjent) oraz z perspektywy pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (2022 – 2023).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym (lata 2022 – 2023) przyjęto brak refundacji szczepionki Infanrix hexa w ramach wykazu leków refundowanych (WLR) wydawanych w aptece na receptę.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym (lata 2022 – 2023) założono, że szczepionka Infanrix hexa zostanie umieszczona w wykazie leków refundowanych [REDACTED]

Warianty analizy

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości zakładającą trzy scenariusze: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny. [REDACTED]

[REDACTED] Przeprowadzono również jednokierunkową, deterministyczną analizę wrażliwości.

Instrument podziału ryzyka

Grupa limitowa



6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populacja docelowa rozpatrywana w ramach niniejszej analizy obejmuje dzieci w wieku 0-18 miesięcy bez przeciwwskazań do szczepienia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b.





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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

[redacted]

Udziały w rynku

Udziały w rynku oszacowane przez wnioskodawcę zostały przedstawione z podziałem na scenariusz „istniejący” oraz scenariusz „nowy”. W każdym z tych scenariuszy udziały w rynku zostały przedstawione w podziale na rynek publiczny (MZ, NFZ) oraz rynek prywatny. Udziały w rynku szczepionek wnioskodawca oszacował na podstawie danych IQVIA dotyczących wielkości sprzedaży szczepionek na rynku polskim.

Wysokoskojarzone szczepionki (5w1 oraz 6w1) na rynku publicznym dostępne są w ramach PSO, natomiast na rynku prywatnym – w aptece na receptę bądź bezpośrednio w punkcie szczepień.

Scenariusz „istniejący”

Obecnie na rynku publicznym i rynku prywatnym dostępne są poniższe szczepionki wysokoskojarzone 5w1 i 6w1, zawierające komponent DTPa:

- Infanrix-IPV/Hib oraz Pentaxim (5w1, DTPa-IPV-Hib),
- Infanrix hexa oraz Hexacima (6w1, DTPa-HBV-IPV-Hib lub DTaP-IPV-Hib-WZWB).

[redacted]

[redacted]

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

Scenariusz „nowy”

[Redacted text block]

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

Koszty

W analizie wpływu na budżet wnioskodawcy uwzględniono bezpośrednie koszty:

- koszty szczepionki 6w1 Infanrix hexa;
- koszty szczepionek finansowanych ze środków MZ w ramach PSO (szczepionki 5w1: Infanrix-IPV/Hib, Pentaxim, przeciw WZW typu B oraz prognozowaną cenę szczepionek 6w1);
- koszty szczepionek dostępnych na rynku prywatnym.

Koszty szczepionki Infanrix hexa, i szczepionek refundowanych w ramach PSO, włącznie z ceną szczepionki Hexacima, zaprezentowano w rozdziale 5.1.2 AE.

Koszt szczepionek dostępnych na rynku prywatnym w analizie wnioskodawcy podano na podstawie średnich cen detalicznych zamieszczonych w portalu „gdzie po lek”. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 43. Ceny szczepionek na rynku prywatnym na podstawie informacji zamieszczonych w portalu „gdzie po lek”, źródło: AE wnioskodawcy

Szczepionka	Oszacowana średnia cena za dawkę [PLN]
Infanrix hexa	236,18
Infanrix IPV-Hib	164,97

Szczepionka	Oszacowana średnia cena za dawkę [PLN]
Pentaxim	171,45
Hexacima	200,49

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Według oszacowań wnioskodawcy liczebność populacji stosującą szczepionkę Infanrix hexa w wariantcie podstawowym scenariusza nowego analizy wyniesie [redacted] pacjentów w 1. roku oraz [redacted] w 2. roku analizy.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji wg oszacowań wnioskodawcy

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min – max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym**	[redacted]	[redacted]

W ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. Wyniki w perspektywie pacjenta zaprezentowane są w AWB wnioskodawcy w rozdziałach 1.8.2 i 1.8.3.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie podstawowym w perspektywie płatnika publicznego, w perspektywie wspólnej: oszacowania wnioskodawcy, wariant z RSS/ bez RSS

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ/MZ [mln PLN]		Perspektywa wspólna [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Wariant z RSS				
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku – Szczepionka Infanrix hexa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szczepionka Infanrix-IPV/Hib	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szczepionka Pentaxim	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szczepionka Hexacima	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szczepionka WZW typu b	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku – Szczepionka Infanrix hexa	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ/MZ [mln PLN]		Perspektywa wspólna [mln PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Szczepionka Infanrix-IPV/Hib	■	■	■	■
Szczepionka Pentaxim	■	■	■	■
Szczepionka Hexacima	■	■	■	■
Szczepionka WZW typu b	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku – Szczepionka Infanrix hexa	■	■	■	■
Szczepionka Infanrix-IPV/Hib	■	■	■	■
Szczepionka Pentaxim	■	■	■	■
Szczepionka Hexacima	■	■	■	■
Szczepionka WZW typu b	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Wariant bez RSS				
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku – Szczepionka Infanrix hexa	■	■	■	■
Szczepionka Infanrix-IPV/Hib	■	■	■	■
Szczepionka Pentaxim	■	■	■	■
Szczepionka Hexacima	■	■	■	■
Szczepionka WZW typu b	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku – Szczepionka Infanrix hexa	■	■	■	■
Szczepionka Infanrix-IPV/Hib	■	■	■	■
Szczepionka Pentaxim	■	■	■	■
Szczepionka Hexacima	■	■	■	■
Szczepionka WZW typu b	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku – Szczepionka Infanrix hexa	■	■	■	■
Szczepionka Infanrix-IPV/Hib	■	■	■	■
Szczepionka Pentaxim	■	■	■	■
Szczepionka Hexacima	■	■	■	■
Szczepionka WZW typu b	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■

6.2.1. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	[Redacted]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Założenia dotyczące finansowania leków i ich poziomu odpłatności były zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	[Redacted]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	We wszystkich analizach jako komparator wnioskodawca przyjął szczepionki 5w1 oraz 6w1. Pominięto szczepionki, które zdaniem analityków Agencji również stanowią odpowiednie komparatory tj. refundowane szczepionki 3w1 i 4w1. Dodatkowo należy zaznaczyć, iż ze względu na dotychczasowy brak refundacji ze środków publicznych, szczepionka Haxacima powinna stanowić komparator dodatkowy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ/MZ?	NIE	Wnioskowany produkt nie jest obecnie refundowany ze środków publicznych. [Redacted]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	?	[Redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	[Redacted]
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[Redacted]
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono analizę scenariuszy skrajnych i przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy oraz cechujących się największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie, nd – nie dotyczy

6.2.2. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- [Redacted]
- [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

- [Redacted]

Dodatkowe ograniczenie zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- [Redacted]

- Ze względu na fakt, iż w niniejszej analizie wykorzystano część danych z analizy ekonomicznej, ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet.

Komentarz analityków Agencji

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

6.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości zakładającą trzy scenariusze:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny
- scenariusz minimalny –
- scenariusz maksymalny –

oraz zmienność poniższych parametrów:

- cena szczepionek nabywanych przez MZ w postępowaniach przetargowych z ostatniego przetargu;
- cena szczepionek w hipotetycznym zakresie $\pm 10\%$;
- minimalny i maksymalny współczynnik *compliance* wyrażony, jako odsetek szczepionych dzieci;
-
- populacja dzieci z grupy wysokiego ryzyka;
- populacja z wyłączeniem dzieci z grupy wysokiego ryzyka;
- minimalna i maksymalna cena szczepionek z rynku prywatnego.

Wnioskodawca przeprowadził oszacowania zarówno z perspektywy wspólnej, jak i z perspektywy płatnika, a także w dwóch wariantach: uwzględniającym RSS oraz nieuwzględniającym RSS. W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla wariantów uwzględniających RSS z uwzględnieniem wariantów, wpływających na zmianę wyniku o $>2\%$ (poza wariantem minimalnym i maksymalnym analizy). Analizę wrażliwości dla wariantu, w którym nie uwzględniono RSS z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej znajduje się na str. 51, tabela 48.

Tabela 47. Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej: analiza wrażliwości wnioskodawcy,

Wariant analizy	Wydatki inkrementalne – wariant z RSS							
	Perspektywa NFZ/MZ				Perspektywa wspólna			
	I rok [mln PLN]	% zmiany	II rok [mln PLN]	% zmiany	I rok [mln PLN]	% zmiany*	II rok [mln PLN]	% zmiany*
Analiza podstawowa								

Wariant analizy	Wydatki inkrementalne – wariant z RSS							
	Perspektywa NFZ/MZ				Perspektywa wspólna			
	I rok [mln PLN]	% zmiany	II rok [mln PLN]	% zmiany	I rok [mln PLN]	% zmiany*	II rok [mln PLN]	% zmiany*
Wariant maksymalny								
Wariant minimalny								
Minimalny odsetek szczepionych dzieci								
Maksymalny odsetek szczepionych dzieci								
Populacja dzieci z grupy wysokiego ryzyka								
Minimalna cena szczepionek z rynku prywatnego								
Maksymalna cena szczepionek z rynku prywatnego								

*odsetek zmian skorygowany przez analityków Agencji
Skrót: WLR – wykaz leków refundowanych

6.2.4. Obliczenia własne Agencji

6.3. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena wpływu na wydatki ponoszone przez płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów wprowadzenia finansowania wysokoskojarzonej szczepionki Infanrix hexa (6w1) u dzieci w wieku 0-18 miesięcy bez przeciwwskazań do szczepienia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez Haemophilus influenzae typ b.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wszystkie ww. ograniczenia wpływają na wiarygodność przeprowadzonych przez wnioskodawcę oszacowań.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania szczepionki Infanrix hexa przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.04.2021 r. W ramach wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe: *Infanrix hexa*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dla szczepionki Infanrix hexa wskazanej do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis oraz infekjom wywołanym *Haemophilus Influenzae*. Obydwie odnalezione rekomendacje pozytywnie odniosły się do finansowania szczepionki Infanrix hexa. Zarówno w rekomendacji HAS 2013 (aktualizacja 2018 r.), jak i PHARMAC 2014 wskazano, iż zaleca się włączenie szczepionki Infanrix hexa do Narodowego Programu Szczepień. W przypadku refundacji HAS 2013 wskazano, że proponowany poziom odpłatności wynosi 65%, natomiast w rekomendacji PHARMAC 2014 nie wskazano proponowanego poziomu odpłatności.

Tabela 49 Rekomendacje refundacyjne dla szczepionki Infanrix hexa

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2013 (aktualizacja 2018) Francja	Szczepienia pierwotne i uzupełniające przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis oraz infekjom spowodowanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu B	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Komitet rekomenduje utrzymanie produktu Infanrix hexa na liście leków refundowanych przez NIH i/lub w ramach listy leków przeznaczonych do użytku szpitalnego w dawce zgodnej z treścią pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w populacji pacjentów zgodnej z aktualnym harmonogramem szczepień. Proponowany poziom odpłatności 65%</p> <p>Uzasadnienie: Szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typ B, poliomyelitis, infekjom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu B odpowiadają na potrzeby związane ze zdrowiem publicznym, a szczepionka jest uwzględniona w harmonogramie szczepień. Stosunek immunogenności do zdarzeń niepożądanych jest wysoki. Istnieją alternatywne produkty lecznicze.</p> <p>W rekomendacji wskazano również, że w świetle danych przedłożonych Komitetowi, szczepionka Infanrix hexa nadal zapewnia niewielką poprawę w zakresie rzeczywistej korzyści ze szczepień w porównaniu ze szczepionką pięciowalentną z bezkomórkowym komponentem krztuśca (INFANRIX QUINTA – PENTAVAC) w skojarzeniu ze szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HB-VAX-PRO 5 lub ENGERIX B10 lub GenHevacB).</p>
PHARMAC 2014 Nowa Zelandia		<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p>Szczepionka Infanrix hexa od 1 lipca 2014 roku pozostanie na liście Narodowego Programu Szczepień. Szczepionka sześciowalentna będzie dostępna dla pacjentów, którzy odpowiadają kryteriom z sekcji H (lista leków na użytek szpitalny) oraz sekcji I (Narodowy Program Szczepień).</p> <p>Pacjenci spełniający kryteria refundacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 dawki dla pacjentów do 7. roku życia w celu pierwotnej immunizacji; • 4 dawki (jeśli właściwe) dla dzieci po HSCT, chemioterapii, przed lub po splenektomii, pacjenci, u których przeprowadza się dializę nerek lub inne schematy leczenia oparte na ciężkiej immunosupresji; • 5 dawek u dzieci do 7. roku życia po przeszczepieniu narządu łitego.

Skróty: HAS – Haute Autorité de Santé; HSCT - transplantacja komórek krwiotwórczych (ang. hematopoietic stem cells transplantation), NIH - National Institutes of Health



11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 10 lipca 2019 r., znak PLR.4600.1024.2019.1.RB Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523.) w przedmiocie objęcia refundacją szczepionki:

- **Infanrix hexa**, szczepionka 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 (absorbowana), zawiesina i proszek do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol. proszku + 1 ampułko-strzykawka, 0,5 ml zawiesiny + 2 igły, kod EAN 5909990940455

we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV), *poliomyelitis* (IPV) i zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* typu b (Hib).

W dniu 16.07.2019 r. Minister Zdrowia przekazał Agencji postanowienie o zawieszeniu postępowania. Postępowanie zostało podjęte 16.03.2021 r. zgodnie z postanowieniem MZ znak: PLR.4600.1024.2019.7.JM.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 30 marca 2021 r., znak OT.4330.13.2021.OŻ.6. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27 kwietnia 2021 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12. niniejszej analizy.

Szczepionka **Infanrix Hexa** nie była dotychczas przedmiotem oceny AOTMiT, jednakże we wnioskowanym wskazaniu oceniana była szczepionka wysokoskojarzona 6w1 **Hexacima**. Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji rekomendowali objęcie szczepionki refundacją.

Problem zdrowotny

- **Błonica** jest ostrą chorobą zakaźną, wywołaną przez bakterie zwane maczugowcami błonicy. Do zakażenia dochodzi najczęściej drogą kropelkową lub w wyniku bezpośredniego kontaktu z chorym lub nosicielem. W miejscach wniknięcia do organizmu bakterie wywołują martwicę tkanek, tzw. pseudobłony rzekome. Okres wylegania choroby trwa 2-5 dni. W latach pięćdziesiątych XX wieku w Polsce rejestrowano ok. 40 000 zachorowań i 3 000 zgonów rocznie. Sytuacja radykalnie zmieniła się po wprowadzeniu powszechnych szczepień ochronnych w 1954 r. Obecnie w Polsce nie rejestruje się przypadków błonicy, jednak błonica wciąż występuje na świecie.

Szczepionka przeciw błonicy należy do szczepionek inaktywowanych, zawiera oczyszczoną nieaktywną toksynę błoniczą (toksoid). Szczepienie jest realizowane w postaci szczepionki skojarzonej przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTP/DTaP), a w przypadku przeciwwskazań do szczepień przeciw krztuścowi szczepionką DT (przeciw błonicy i tężcowi) lub jako szczepionka monowalentna D (przeciw błonicy).

- **Tężec** jest chorobą układu nerwowego, spowodowaną działaniem toksyny tężcowej (neurotoksyny) wytwarzanej przez laseczki tężca (z łac. *Clostridium tetani*). Ponad 80% przypadków to tężec noworodków. Bakterie występują powszechnie w glebie, kurzu, wodzie oraz przewodzie pokarmowym zwierząt. Wrotami zakażenia mogą być uszkodzenia ciała związane z przerwaniem ciągłości tkanek, w tym również drobne, prawie niewidoczne skaleczenia. Objawy trwają średnio przez 8 dni. W Polsce dzięki obowiązkowym szczepieniom dzieci i młodzieży choroba ta została praktycznie wyeliminowana. Ostatni przypadek tężca noworodków zarejestrowano w 1983 roku. Wśród chorych obecnie dominują dorośli w wieku ponad 60 lat, od dawna nieszczepieni. U nich tężec przebiega wyjątkowo ciężko, często prowadząc do zgonu.

Szczepionka przeciw tężcowi należy do szczepionek inaktywowanych, zawiera oczyszczoną nieaktywną toksynę (tzw. toksoid) tężcową. Szczepienie jest realizowane w postaci szczepionki skojarzonej przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTP/DTaP) lub w przypadku przeciwwskazań do szczepień przeciw krztuścowi szczepionką DT (przeciw błonicy i tężcowi) lub jako szczepionka monowalentna T (przeciw tężcowi).

- Krztusiec - jest ostrą zakaźną chorobą układu oddechowego wywołaną przez bakterie, tzw. pałeczki krztuśca. Do zakażenia dochodzi drogą kropelkową. W pierwszych tygodniach choroby objawy krztuśca są podobne do przeziębienia, tj. suchy kaszel, katar, stany podgorączkowe, zapalenie gardła. Następnie pojawiają się typowe i przedłużające się napady uciążliwego długotrwałego kaszlu, który często kończy się głośnym wdechem (zwanym pianiem), wymiotami lub bezdechem. Sam kaszel o różnym nasileniu może utrzymywać się wiele tygodni. Przed wprowadzeniem powszechnych szczepień w 1960 roku, krztusiec był częstą przyczyną zgonów u dzieci poniżej 1. roku życia. Obecnie w Polsce każdego roku rejestruje się około 2 000 – 4 000 zachorowań na krztusiec.

Szczepionka przeciw krztuścowi zawsze jest podawana w jednym wstrzyknięciu jako szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTP). Szczepionka DTP zawiera pełnokomórkowy składnik krztuśca (tzw. DTwP) lub bezkomórkowy składnik krztuśca (tzw. DTaP).

W Polsce szczepienia przeciw błonicy, krztuścowi i tężcowi są obowiązkowe i najczęściej przeprowadzane są szczepionką błonico-tężcowo-krztuścową w czterech dawkach – pierwsze 3 w odstępach 6-8 tygodni oraz 4. dawka przypominająca w 15. mies. życia.

- Poliomyelitis – to ostra choroba zakaźna wywołana przez poliovirusy. Jest to choroba „brudnych rąk” – zakażenia szerzą się głównie poprzez bezpośredni kontakt z zakażonym człowiekiem, kontakt ze skażonymi przedmiotami, spożywanie skażonych pokarmów, w wyniku nieprzestrzegania zasad higieny. Jeżeli poliovirusy dostaną się do ośrodkowego układu nerwowego, mogą wywoływać uszkodzenie nerwów, co może prowadzić do niedowładu lub porażenia mięśni. Chorują głównie dzieci do 5 roku życia. Objawy występują zwykle po 7-14 dniach od infekcji. Do głównych objawów należą: bóle głowy, poczucie ogólnego rozbicia, nieżyt żołądkowo-jelitowy, uczucie sztywności karku i pleców, podwyższona temperatura. U 1 na 200 zakażonych występują nieodwracalne porażenia. Wśród 5-10% osób z porażeniami dochodzi do porażenia mięśni oddechowych i zgonu.

Przed wprowadzeniem szczepień choroba Heinego-Medina rocznie powodowała tysiące zgonów oraz kilkanaście tysięcy przypadków trwałego inwalidztwa u dzieci w wieku szkolnym na świecie. Po wprowadzeniu w 1988 r. Światowego Programu Eradykacji Poliomyelitis w ramach, którego odbywają się masowe akcje szczepień w krajach o słabszej infrastrukturze udało się ograniczyć liczbę zachorowań o 99%, z szacowanych 350 tysięcy w 1988 r. do 143 potwierdzonych zachorowań w 2019 r. W Polsce ostatni przypadek poliomyelitis miał miejsce ponad 40 lat temu.

Szczepionka przeciw poliomyelitis zawiera inaktywowane (zabite) poliovirusy. Jest podawana podskórnie lub domięśniowo. W Polsce szczepienia przeciw Poliomyelitis są obowiązkowe i obejmują 4 dawki, 3 pierwotne oraz jedna dawka przypominająca.

- Haemophilus influenzae typu b (Hib) – odpowiedzialne są za ciężkie zachorowania u dzieci do 5. roku życia. Najczęstszym źródłem zakażeń Hib jest bezpośredni kontakt z nosicielem lub chorą osobą. Objawy zakażenia Hib zazwyczaj przyjmują postać: zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenia nagłośni, sepsy, zapalenia płuc, zapalenia szpiku kostnego, zapalenia stawów, ropowicy tkanki podskórnej. W Polsce przed wprowadzeniem obowiązkowych szczepień przeciw Hib zakażenia Hib stanowiły przyczynę 25% wszystkich bakteryjnych zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych. Chorowało średnio 11 osób na 100 000 mieszkańców. Wprowadzenie do profilaktyki powszechnych szczepień przeciw zakażeniom Hib doprowadziło do spektakularnego spadku i prawie całkowitej eliminacji zachorowań w wielu krajach.

Szczepionki przeciw zakażeniom Hib są dostępne w postaci skoniugowanej (połączenie antygeny z nośnikiem ułatwiającym powstanie odporności). Występują jako szczepionki jednoskładnikowe lub w połączeniu z innymi antygenami chroniącymi przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B oraz poliomyelitis. W Polsce szczepienia przeciw Hib są obowiązkowe i obejmują trzy dawki podawane w odstępach 6-8 tygodni oraz jedną dawkę przypominającą.

- Wirusowe zapalenie wątroby typu B (WZW B) to jedna z najgroźniejszych chorób zakaźnych człowieka. Do zakażenia dochodzi m.in. przez kontakt z zakażoną krwią, kontakty seksualne z zakażonymi czy poprzez niejałowy ostry sprzęt medyczny. Objawy WZW B w fazie ostrej występują u połowy zakażonych HBV (ang. Hepatitis B Virus). Nie są charakterystyczne i obejmują złe samopoczucie, brak apetytu, zażółcenie skóry oraz białkówki oczu, ciemne zabarwienie moczu, zaburzenia ze strony układu pokarmowego.

W Polsce liczba zachorowań na WZW B obniżyła się znacząco na przestrzeni ostatnich lat. Na początku lat 80. rozpoznawano objawy WZW B u 45 osób na 100 000 mieszkańców. Poprawa sytuacji epidemiologicznej wynika przede wszystkim z powszechnego stosowania sterylizacji sprzętu w medycynie i kosmetologii oraz powszechnych szczepień małych dzieci. W 2019 r. odnotowano 46 przypadków ostrego WZW B i 2 814 nowo rozpoznanych przypadków przewlekłego WZW B (a więc często zakażeń nabytych wiele lat wcześniej).

Dostępne są rekombinowane szczepionki przeciw WZW B zawierające oczyszczone białko powierzchniowe przygotowane metodami inżynierii genetycznej. Występują jako szczepionki pojedyncze (przeciw WZW B) oraz połączone (szczepionki WZW A + WZW B) lub jako szczepionki wysokoskojarzone 6 w 1 (przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, Hib, WZW B) w jednym wkłuciu do stosowania w programach szczepień małych dzieci. W Polsce szczepienia przeciw WZW B są obowiązkowe i obejmują trzy dawki szczepionki w tym jedna dawka podana w pierwszej dobie życia dziecka.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator dla Infanrix hexa we wszystkich analizach obrał wysokoskojarzone szczepionki 5w1 i 6w1 wskazując, iż wariant szczepień z użyciem szczepionek wysokoskojarzonych jest uwzględniony w Programie Szczepień Ochronnych na 2021 r. Dodatkowo wnioskodawca powołuje się na opinię Konsultanta Krajowego ds. Pediatrii ws. zmian w PSO na 2019 r., w której zaproponowano wprowadzenie szczepionek wysokoskojarzonych zawierających bezkomórkowy komponent krztuśca oraz fakt, iż wysokoskojarzone szczepionki 5w1 i 6w1 są uznawane za standard w światowych kalendarzach szczepień.

Analicyści Agencji częściowo zgadzają się z wyborem komparatorów przez wnioskodawcę. Jednakże biorąc pod uwagę fakt, iż szczepionka Hexacima (6w1) nie została dotychczas objęta refundacją ze środków publicznych, należy ją uznać za komparator dodatkowy.

Zdaniem Agencji właściwym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest również szczepionka 3w1 (z pełnokomórkowym komponentem krztuśca) oraz szczepionka 4w1 (z bezkomórkowym komponentem krztuśca). Powyższe stanowisko potwierdza opinia prof. Jackowskiej – Konsultanta Krajowego ds. Pediatrii, eksperta Agencji, która wskazała, że obecnie w sektorze publicznym stosuje się szczepionkę 3w1, a po objęciu refundacją szczepionki Infanrix hexa, przejmie ona 10% udziału szczepionki 3w1. Ponadto szczepionka 3w1 pozostaje podstawową, refundowaną szczepionką w ramach PSO, co znajduje potwierdzenie w przetargach z 2020 r. (ZPP-05/20, ZPP-06/20) oraz z 2021 r. (ZPP-67/21).

Skuteczność kliniczna oraz bezpieczeństwo

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki porównania bezpośredniego ze szczepionką 5w1 – Infanrix IPV/Hib w koadministracji z monowalentną szczepionką przeciw WZW B, porównania pośredniego ze szczepionką 5w1 – Pentaxim z monowalentną szczepionką przeciw WZW B oraz dodatkowo bezpośredniego porównania ze szczepionką 6w1 – Hexacima (w sposób skrótowy). Przedstawiono również informacje dotyczące możliwości przeprowadzenia porównania ze szczepionkami 3w1 i 4w1. Ponadto w formie streszczenia przedstawiono wyniki analizy przeprowadzonej w populacji dzieci z grupy ryzyka tj. przedwcześnie urodzonych i/lub z niską masą urodzeniową. W AWA pominięto wyniki badań dotyczących stosowania Infanrix hexa w koadministracji z innymi szczepionkami.

Infanrix hexa vs szczepionki 5w1

W ramach porównania wnioskowanej interwencji ze szczepionkami 5w1 odnaleziono 3 badania RCT dotyczące porównania Infanrix hexa ze szczepionką Infanrix IPV/Hib w koadministracji z monowalentną szczepionką przeciw WZW B – Zepp 2004 (szczepienie pierwotne i uzupełniające), Cheng 2004 (szczepienie pierwotne) i Arístegui 2003 (szczepienie pierwotne). W badaniach występowało wysokie ryzyko wystąpienia błędów wynikającego z braku zaślepienia pacjentów i personelu medycznego. Ze względu na zidentyfikowane rozbieżności pomiędzy badaniami nie było możliwości przeprowadzenia agregacji statystycznej wyników badań.

W badaniu Arístegui 2003, w którym oceniano wskaźnik seroprotekcji i odpowiedzi na szczepienie po 1 miesiącu od zakończenia szczepienia pierwotnego zarówno w ramieniu interwencji, jak i w ramieniu komparatora wszystkie dzieci uzyskały 100% seroprotekcję przeciw antygenom: błonicy, tężca, polio typu 1. i 3. oraz PRP ($\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$). W grupie, która otrzymała Infanrix hexa obserwowano IS wyższą szansę na uzyskanie ochronnego poziomu anty-PT niż w grupie, u której zastosowano Infanrix-IPV/Hib + HBV (OR Peto = 10,57 (95% CI: 1,04, 106,97). W badaniu Zepp 2004 (publikacja Heininger 2007) tj. w okresie 7-12 mies. od momentu szczepienia pierwotnego ochronny poziom antygenów: HBs ($\geq 10 \text{ mIU/ml}$) oraz krztuśca (anty-PT) występował IS częściej u dzieci w grupie Infanrix hexa niż Infanrix-IPV/Hib+HBV odpowiednio o 9% (RB=1,09 (95% CI: 1,01; 1,17) (wynik na granicy istotności statystycznej)) i 33% (RB=1,33 (95% CI: 1,10; 1,61). W przypadku odsetków seroprotekcji/serokonwersji względem pozostałych składników szczepionki nie wykazano IS różnic między grupami po podaniu analizowanych szczepionek.

W ramach analizy bezpieczeństwa nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy interwencją a komparatorem w zakresie: zgonów (Zepp 2004), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) (Zepp 2004, Cheng 2004) i SAE związanych z leczeniem, a także niepożądanych odczynów poszczepiennych (poza IS wyższym o 1,43 razy ryzykiem wystąpienia niepożądanych, spodziewanych odczynów poszczepiennych 3. stopnia (RR=1,43 (95% CI: 1,01; 2,03)) w badaniu Zepp 2004. W zakresie miejscowych odczynów poszczepiennych w badaniach najczęściej

raportowano zaczerwienie, ból i obrzęk. W badaniu Arístegui 2003 analiza statystyczna wyników przeprowadzona przez autorów badania wykazała istotną statystycznie różnicę na niekorzyść Infanrix hexa w przypadku obrzęku ogółem ($p < 0,05$). Natomiast w badaniu Zepp 2004 nie wykazano IS różnic między interwencjami. W zakresie ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych w badaniu Cheng 2004 IS rzadziej w ramieniu Infanrix hexa występowała utrata apetytu ($RR=0,52$ (95% CI: 0,29; 0,93)), natomiast w badaniu Zepp 2004 po podaniu dawki uzupełniającej IS częściej występowała utrata apetytu ($RR=1,82$ (95%CI: 1,16; 2,86)); wynik NS klinicznie 1,6% vs 0,9%), a w badaniu Arístegui 2003 IS częściej w grupie stosującej Infanrix hexa raportowano gorączkę (21,1% vs 12,2%; $p < 0,05$). W badaniach Arístegui 2003 i Zepp 2004 częstość zgłaszania niespodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem była porównywalna między grupami (brak IS różnic w badaniu Zepp 2004). Natomiast niespodziewane NOP związane ze szczepieniem w badaniu Alistegui 2003 występowały częściej w ramieniu Infanrix hexa niż Infanrix-IPV/Hib+HBV (10% vs 0,97%). W przypadku badania Cheng 2004 wykazano IS niższe o 42% prawdopodobieństwo wystąpienia niespodziewanych, niepożądanych odczynów poszczepiennych w przypadku stosowania Infanrix hexa w porównaniu z komparatorem ($RR=0,52$ (95% CI: 0,29; 0,93)). W zakresie niepożądanych odczynów poszczepiennych wymagających interwencji medycznej, raportowanych w badaniu Zepp 2004 nie zidentyfikowano IS różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a komparatorem w zakresie wszystkich zdarzeń występujących u ponad 5% pacjentów.

W ramach analizy wnioskodawcy nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie Infanrix hexa z refundowaną szczepionką wysokoskojarzoną 5w1 – Pentaxim + HBV. W związku z powyższym do analizy włączono 4 badania RCT umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego metodą Buchera przez wspólny komparator – szczepionkę Hexacima (badania Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011). W ramach analizy wykazano IS różnicę na korzyść Infanrix hexa względem szczepionki Pentaxim + HBV w zakresie szansy wystąpienia seroprotekcji dla antygenu błonicy z poziomem przeciwciał $\geq 0,01$ IU/ml (13,46 razy większa szansa) ($OR=13,46$ (95% CI: 2,09; 86,55)). W przypadku odsetków seroprotekcji/serokonwersji względem pozostałych składników szczepionki nie wykazano IS różnic między grupami po podaniu 3 dawek szczepienia podstawowego. Również w zakresie analizy bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych statystycznie różnic.

Dodatkowa analiza – Infanrix hexa vs 6w1 – Hexacima

W związku z faktem, iż szczepionka Hexacima nie jest dotychczas refundowana w Polsce, jednak podlegała ocenie Agencji w analizowanym wskazaniu i stanowi nierefundowaną praktykę kliniczną, zdecydowano o skrótownym przedstawieniu wyników analizy wnioskodawcy w zakresie porównania Infanrix hexa vs Hexacima. W ramach niniejszej analizy zaprezentowano wyniki metaanalizy dwóch badań – Lanata 2012 i Becerra Aquino 2012, wykorzystane w porównaniu pośrednim Infanrix hexa vs Hexacima. Przeprowadzona analiza ilościowa wykazała IS wyższą szansę uzyskania seroprotekcji przeciw antygenom:

- HBs (≥ 100 mIU/ml) o 7% (OR Peto = 1,07 (95% CI: 1,05; 1,10))
- błonicy (anty-błonicy $\geq 0,01$ IU/ml) – 3,5 krotnie (OR Peto = 3,50 (95% CI: 1,40; 8,70)) w grupie dzieci szczepionych Infanrix hexa w porównaniu do grupy dzieci szczepionych Hexacima.

Nie uzyskano znamienności statystycznej dla pozostałych ocenianych punktów końcowych.

Jednocześnie w przypadku wyników z badania Becerra Aquino 2012 nie poddanych metaanalizie prawdopodobieństwo uzyskania wskaźnika seroprotekcji dla antygenu toksoidu tężcowego z poziomem przeciwciał $\geq 1,0$ IU/ml było IS wyższe w grupie Infanrix hexa w porównaniu do grupy, która otrzymała Hexacima ($RB=1,13$; 95%CI: 1,04, 1,23).

W zakresie bezpieczeństwa wyniki metaanalizy wykazały IS niższe o 14% ryzyko względne płaczu ogółem na korzyść Infanrix hexa vs Hexacima ($RR=0,86$ (95% CI: 0,77; 0,96); $NNT = 10$ (95% CI: 7, 34)). Nie uzyskano znamienności statystycznej dla pozostałych ocenianych punktów końcowych ocenianych w ramach metaanalizy.

Przeglądy systematyczne

W ramach wyszukiwania w analizie wnioskodawcy odnaleziono 6 przeglądów systematycznych – Tozzi 2007 Dhillon 2010, Bulik 2018, Dolhain 2019, Dolhain 2020 oraz Mukherjee 2021, w których oceniano immunogenność i/lub bezpieczeństwo stosowania szczepionki Infanrix hexa w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b w populacji zdrowych niemowląt i dzieci do drugiego roku życia.

W przeglądzie systematycznym Dhillon 2010 oceniano immunogenność, reaktogenność i bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego w porównaniu ze szczepionką 5w1 (DTPa-HBV-IPV) w skojarzeniu ze szczepionką przeciw *H. influenzae* (Hib) oraz 5w1 (DTPa-IPV/Hib) w połączeniu ze szczepionką przeciw WZW typu B (HBV). Wyniki powyższego przeglądu potwierdziły,

że szczepionka Infanrix hexa stosowana w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego jest wysoce immunogenna w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca, polio typu 1, 2, 3, krztuśca, WZW typu B oraz Hib. Wykazano także, że szczepionka Infanrix hexa w populacji dzieci, które otrzymały dawkę szczepienia przeciw WZW typu B bezpośrednio po urodzeniu oraz u dzieci przedwcześnie urodzonych, wzbudza silną odpowiedź immunologiczną na antygeny szczepionki.

W badaniu Dolhain 2019 oceniano immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa podawanej wraz z dodatkową dawką szczepionki monowalentnej przeciwko WZW typu B zaraz po urodzeniu. Wyniki przeglądu wskazują, że zastosowanie szczepionki 6w1 Infanrix hexa wykazuje zbliżoną immunogenność oraz porównywalny profil bezpieczeństwa względem szczepionki 5w1: Infanrix-IPV/Hib.

Celem opracowania Bulik 2018 była ocena profilu bezpieczeństwa szczepionek 6w1 zarejestrowanych w Europie na podstawie RCT opublikowanych w latach 2000 – 2016. Wykazano, iż Infanrix hexa jest dobrze tolerowana w czasie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego. W badaniach odnotowano łącznie 81 ciężkich zdarzeń niepożądanych u 2859 dzieci, które otrzymały tylko sześciowalentną szczepionkę, żadne z nich nie było uznane za zdarzenie związane z podaniem szczepionki. Nie odnotowano przypadków zgonów w czasie trwania badań.

W najnowszym przeglądzie systematycznym Mukherjee 2021 oceniano reaktywność oraz bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa względem wysokoskojarzonej szczepionki 6w1 – Hexacima (Hexaxim). We wnioskach wskazano, iż profil bezpieczeństwa (reaktywność) szczepionki Infanrix hexa jest lepszy od szczepionki Hexacima w zakresie analizowanych punktów końcowych (NOP 3. Stopnia, zaczerwienienie, ból, obrzęk, gorączka, płacz, senność, drażliwość, utrata apetytu).

Przeglądy Tozzi 2007 oraz Dolhain 2020 dotyczyły jedynie podawania szczepionki Infanrix Hexa w koadministracji z innymi szczepionkami (przeciwko pneumokokom lub meningokokom, rotawirusom, odrze, śwince, różyczce oraz ospie wietrznej), stąd nie odniesiono się do ich wyników w ramach niniejszej analizy.

Infanrix hexa vs szczepionka 3w1 i 4w1

Dodatkowa analiza – Infanrix hexa u dzieci urodzonych przedwcześnie i/lub o niskiej masie urodzeniowej

W ramach dodatkowej analizy wnioskodawcy przedstawiono wyniki 4 prospektywnych badań klinicznych bez randomizacji: Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Martinon-Torres 2015, Vazquez 2008 oraz 1 prospektywnego badania kohortowego z historyczną grupą kontrolną – Rouers 2020, w których przeprowadzono ocenę immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa u dzieci urodzonych przedwcześnie (preterm) w porównaniu do dzieci urodzonych w terminie (term). Badania te nie spełniały kryteriów włączenia do analizy wnioskodawcy ze względu na nieodpowiedni komparator. Niemniej wykazały zbliżoną skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa u dzieci z grupy ryzyka i dzieci zdrowych.

Zidentyfikowany przez wnioskodawcę przegląd systematyczny Chiappini 2019, w którym oceniano efektywność kliniczną, praktyczną oraz profil bezpieczeństwa analizowanych szczepionek wysokoskojarzonych 6w1 (w tym Infanrix hexa) u dzieci urodzonych przedwcześnie w porównaniu do dzieci urodzonych w terminie wskazał, że w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych zastosowanie szczepionek 6w1 ma wpływ na wystąpienie zbliżonej lub niższej częstości obserwowanych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z niemowlętami urodzonymi w terminie, co prawdopodobnie wynika ze słabszej reakcji układu odpornościowego u wcześniaków oraz zmniejszonej zdolności do wywoływania reakcji zapalnej.

Wg ChPL najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi szczepionki są: utrata apetytu, nietypowy płacz, drażliwość oraz niepokój.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką minimalizacji kosztów. Analizę przeprowadzono w horyzoncie 18-miesięcznym z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej. W modelu uwzględniono jedynie bezpośrednie koszty medyczne tj. koszty szczepionek.

Wnioskodawca wskazał, że komparatorem dla Infanrix hexa są szczepionki 5w1 tj. Pentaxim oraz Infanrix-IPV-Hib podawane w koadministracji ze szczepionką HBV oraz szczepionka Hexacima. Zgodnie z wynikami analizy CMA

Zdaniem analityków Agencji wnioskodawca jako komparatory powinien również uznać szczepionki 3w1 (DTwP+HIB+IPV+HBV) oraz 4w1 (DTaP-IPV+HIB +HBV) refundowane w ramach PSO. Z tego względu analitycy przeprowadzili własne oszacowania z uwzględnieniem porównania kosztowego szczepionki Infanrix hexa vs 3w1 i 4w1.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza ekonomiczna charakteryzuje się kilkoma ograniczeniami.

Ponadto w ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął, że szczepionka Hexacima jest refundowana w ramach PSO, pomimo iż nie ma żadnych przetargów, świadczących o refundacji ww. szczepionki.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz perspektywy wspólnej (płatnik publiczny + pacjent).

Wszystkie ww. ograniczenia wpływają na wiarygodność przeprowadzonych oszacowań.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej


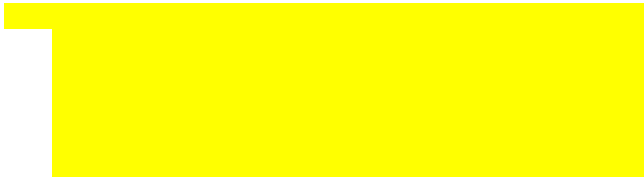
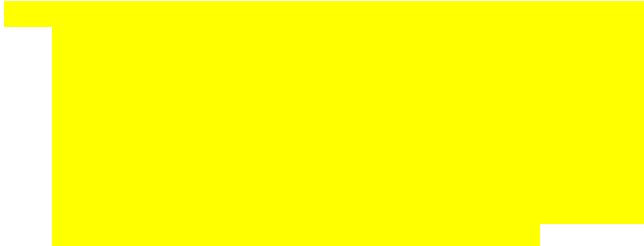
W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dla szczepionki Infanrix hexa wskazanej do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis oraz infekcjom wywołanym Haemophilus Influenzae (HAS 2013, PHARMAC 2014). Obydwie odnalezione rekomendacje pozytywnie odniosły się do finansowania szczepionki Infanrix hexa. Zarówno w rekomendacji HAS 2013, jak i PHARMAC 2014 wskazano, iż zaleca się włączenie szczepionki Infanrix hexa

do Narodowego Programu Szczepień. W przypadku rekomendacji HAS 2013 wskazano, że proponowany poziom odpłatności wynosi 65%, natomiast w rekomendacji PHARMAC 2014 nie wskazano proponowanego poziomu odpłatności.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie wstępnej weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 51. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>1. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: </p> <p>Ponadto wnioskodawca w celu oszacowania cen komparatorów w Analizie ekonomicznej i Analizie wpływu na budżet posłużył się danymi z przetargów zamieszczonych na stronie www Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia (https://www.zzpprzyz.mz.pl/). W toku weryfikacji aktualności analitycy zidentyfikowali następujące niespójności: </p> <p></p> <p>Proszę o uwzględnienie powyższych wartości w dostarczonych analizach i modelach, a także aktualizację cen leków na podstawie portalu gdziepolek.pl.</p>	TAK	Wyjaśniono.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, niezależnie od tego czy są finansowane ze środków publicznych, czy też są dostępne i stanowią praktykę kliniczną, ale świadczenia refundowane ich nie obejmują. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.</p> <p>Zgodnie z Komunikatem Ministerstwa Zdrowia w sprawie realizacji Programu Szczepień Ochronnych u dzieci do 2. roku życia, które mają wskazania do szczepienia szczepionką z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP) z dnia 16.08.2016 r. szczepionka DTaP nie jest obecnie stosowana w ramach PSO z uwagi na brak jej dostępności (co potwierdzają zamówienia publiczne prowadzone przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia), z tego względu Agencja uznaje argumenty wnioskodawcy dotyczące braku podstaw, aby szczepionka DTaP stanowiła komparator dla produktu Infanrix hexa za zasadne. Jednakże należy wskazać, że szczepionka z pełnokomórkowym komponentem krztuśca (DTwP) nadal stanowi podstawowy i refundowany schemat szczepień stosowany w ramach PSO u dzieci zdrowych, o czym świadczy zamówienie publiczne ZZZP-06/20 prowadzone przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia obejmujące łącznie 400 000 dawek z najpóźniejszą datą realizacji (dla ostatnich 100 000 dawek z 400 000) przewidzianą na 30 września 2020 r. Z uwagi na powyższe zdaniem analityków Agencji szczepionka 3w1 z pełnokomórkowym komponentem krztuśca (DTwP) powinna stanowić technologię alternatywną dla Infanrix hexa w populacji dzieci zdrowych (bez przeciwwskazań do szczepienia szczepionką zawierającą pełnokomórkowy komponent krztuśca).</p> <p>Ponadto zgodnie z zamówieniem publicznym nr ZZZP-05/20 prowadzonym przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia (najpóźniejsza data realizacji do 31.08.2020 r.) refundowana u dzieci z przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki DTP, oprócz szczepionek 5w1, jest również szczepionka 4w1 (DTaP-IPV), która również powinna zostać uwzględniona jako komparator dla technologii wnioskowanej.</p> <p>W przypadku braku uwzględnienia innych opcji terapeutycznych, nie są spełnione także pozostałe zapisy §4 ust. 1 pkt 2-5, §4 ust. 2-3 Rozporządzenia, §5 ust. 2, 3 i 4 Rozporządzenia oraz §6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca pozostał na stanowisku, iż szczepionki 3w1 i 4w1 nie stanowią odpowiedniego komparatora dla Infanrix hexa.</p>
<p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych dla komparatora nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Definicja populacji docelowej przeglądu jest węższa od populacji wskazanej we wniosku. Wnioskodawca jako główną populację w przeglądzie uwzględnił zdrowe niemowlęta i dzieci do 2. r.ż., które zgodnie z obowiązującymi w Polsce przepisami są objęte szczepieniem ochronnym przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniom wywołanym przez Haemophilus influenzae typ b w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego. Natomiast populacja dzieci z grupy ryzyka tj. dzieci urodzone przedwcześnie lub/i z niską masą urodzeniową została włączona jako populacja dodatkowa, pomimo iż zgodnie z ChPL i wnioskiem stanowi populację docelową. Dodatkowo należy zauważyć, iż populacja ta została uwzględniona w wariantach podstawowych Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet.</p>	TAK	<p>Wyjaśniono. Jednak nie skorygowano w kryteriach włączenia do analizy.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>4. AKL nie zawiera wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§4 ust. 1 pkt 4 lit d Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca odstąpił od analizy dwóch przeglądów McCormack 2013 i Syed 2019 w związku z faktem, iż ich autorzy nie wskazują jednoznacznie, iż przeglądy te stanowią przeglądy systematyczne. Należy podkreślić, iż powyższe nie wpływa na brak możliwości uznania powyższych publikacji za przeglądy systematyczne i nie stanowi uzasadnienia dla braku ich włączenia w analizie.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>5. Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p>	-	
<p>6. Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> Nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych poziomów wyszczepialności dla szczepionki 5w1 na poziomie 95,2% oraz szczepionek 6w1 na poziomie 97,8%.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>7. Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wrażliwości pominięto istotną kwestię - z uwagi na fakt, iż szczepionka Hexacima była przedmiotem oceny Agencji w październiku 2020 r., uzyskując pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji, zasadnym jest przeprowadzenie dodatkowego oszacowania w analizie wrażliwości, uwzględniającego sytuację jednoczesnego objęcia refundacją szczepionek Hexacima i Infanrix hexa oraz kwalifikacji ww. szczepionek do wspólnej grupy limitowej [redacted].</p> <p>Powyższa uwaga dotyczy również Analizy wpływu na budżet.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>8. Analiza wpływu na budżet nie przedstawia oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W wersji papierowej analizy przedstawiono jedynie liczbę dawek przypadających na pacjentów w poszczególnych miesiącach życia, wskazując, iż dane te stanowią informację o liczebności populacji.</p>	TAK	Uzupełniono
<p>9. Analiza wpływu na budżet zawiera hipotetyczne oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono rzeczywistej liczebności populacji, która obecnie stosuje wnioskowaną interwencję, natomiast przeprowadzono skomplikowane oszacowania uwzględniające m.in. założenia oparte na danych sprzedażowych dotyczących wiekości sprzedaży na rynku prywatnym i publicznym, w tym dane dotyczące rynku szczepionek 5w1 z 2016 r. Związane jest to z faktem, że szczepionki 5w1 zostały objęte refundacją w ramach PSO od 2016 r. Należy jednak mieć na uwadze, że po wprowadzeniu szczepionki 5w1 do refundacji w ramach PSO istniała konieczność przeprowadzenia całego procesu związanego z przetargiem (tj. m.in. ogłoszenie przetargu oraz realizacja zadeklarowanych dostaw). Z tego względu rzeczywista wielkość sprzedaży i przejęcie rynku związane z wprowadzeniem do PSO szczepionki 5w1 miało miejsce dopiero w roku następnym.</p>	TAK	Uzupełniono

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>10. Analiza wpływu na budżet zawiera nie w pełni uzasadnione oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> [redacted]</p>	?	Uzupełniono częściowo. [redacted]
<p>11. Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie nie przedstawiono wyszczególnienia części założeń, a część została w niewystarczający sposób uzasadniona, w tym m.in. informacje o odsetku rodziców korzystających z opieki prywatnej, założenia dotyczące przejęcia rynku innych szczepionek i rynku produktu Infanrix hexa stosowanego na rynku prywatnym.</p>	TAK/?	Uzupełniono częściowo.
<p>12. Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono oszacowań opartych na danych populacyjnych odniesionych do danych sprzedażowych, pomimo iż wydają się one najbardziej wiarygodne i odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną w zakresie prowadzonych szczepień. Analiza przeprowadzona przez wnioskodawcę oparta jest przede wszystkim na prognozie sprzedaży szczepionki Infanrix hexa w ramach wykazu leków refundowanych, która nie została omówiona w analizie.</p>	NIE	[redacted]
<p>13. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> [redacted]</p>	TAK	Wyjaśniono.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Analiza problemu decyzyjnego:

- nie uwzględniono wszystkich możliwych komparatorów
- nie przedstawiono związku przyjętych zastępczych (surogatowych) punktów końcowych z klinicznie istotnymi punktami końcowymi

Analiza kliniczna:

- brak

Analiza ekonomiczna:

- brak

Analiza wpływu na budżet:



14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Zepp 2004	Zepp F, Knuf M, Heininger U, Jahn K, Collard A, Habermehl P, Schuerman L, Sanger R. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. Vaccine 22: 2226-2233, 2004
Saenger 2005	Saenger R, Maechler G, Potreck M, Zepp F, Knuf M, Habermehl P, Schuerman L. Booster vaccination with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in the second year of life is as safe as concomitant DTPa-IPV/Hib + HBV administered separately. Vaccine 23: 1135-1143, 2005
Heininger 2007	Heininger U, Sanger R, Jacquet JM, Schuerman L. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: Safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. Vaccine 25: 1055-1063, 2007
Cheng 2004	Cheng HK, Rajadurai VS, Amin Z, Sriram B, Yee MF, Han HH, Bock HL, Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of two regimens of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccines administered to infants primed at birth with hepatitis B vaccine. Southeast Asian J Trop Med Public Health 35: 685-692, 2004
Aristegui 2003	Aristegui J, Dal RR, Díez DJ, Mares J, Casanovas JM, García CP, De FE, Van ED, Verdaguer J, De la Flor J, Moraga F, Boceta R, García-Martínez JA. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. Vaccine 21: 3593-3600, 2003
Lanata 2012	Lanata C., Zambrano B., Ecker L., Amemiya I. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Vaccine at 2-4-6 Months of Age in Peru. J Vaccines Vaccin 2012, 3:1
Becerra Aquino 2012	Becerra Aquino AG, Brito MG, Doniz CE, Herrera JF, Macias M, Zambrano B, Plennevaux E, Santos-Lima E. A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. Vaccine. 2012 Oct 5;30(45): 6492-500
Ceyhan 2017	Ceyhan M, Yildirim I, Tezer H, A fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Turkish infants and toddlers, Turk J Med Sci. 2017 Aug 23;47(4):1247-1256.
Tregnaghi 2011	Tregnaghi M, W, Zambrano B, Santos-Lima E, Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-hepatitis B-Haemophilus influenzae B conjugate combined vaccine in healthy 2-, 4-, and 6-month-old Argentinean infants, Pediatr Infect Dis J. 2011 Jun;30(6):e88-96.
Tregnaghi 2012	Tregnaghi M, W, Zambrano B, Santos-Lima E, Antibody persistence after a primary series of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine or separate DTaP-IPV//PRP-T and hepatitis B vaccines at 2, 4, and 6 months of age and the effect of a subsequent DTaP-IPV//PRP-T booster vaccination at 18 months of age in healthy Argentinean infants Pediatr Infect Dis J. 2012 Jan;31(1):e24-30.
Lackmann 2004	Lackmann GM. Comparative investigation of the safety of hexavalent vaccines for primary scheduled infant immunizations in Germany over time period of 2 years. Med Sci Monit 2004; 10(9): P196-98.
Kemmeren 2017	Kemmeren JM, van der Maas NA, de Melker HE. Comparison of the tolerability of newly introduced childhood vaccines in the Netherlands. Eur J Pediatr 2017, 176: 757-768.
Lin 2012	Lin T-Y, Lu CY, Chang LY, Chiu CH, Huang YC, Bock HL, et al. Immunogenicity and safety of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with routine childhood vaccines in Taiwan. Journal of the Formosan Medical Association (2012) 111, 495-503.
Punte 2020	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.
Bulik 2018	Bulik NB, Busca C, Farcas A, Oniga O. Hexavalent vaccine in Europe: safety data from the randomized clinical trials. Farmacia, 2018, Vol. 66, 5.
Chiappini 2019	Chiappini, E., Petrolini, C., Caffarelli, C., Calvani, M., Cardinale, F., Duse, M., Licari, A., Manti, S., Martelli, A., Minasi, D., Miraglia Del Giudice, M., Pajno, G. B., Pietrasanta, C., Pugni, L., Tosca, M. A., Mosca, F. and Marseglia, G. L. Hexavalent vaccines in preterm infants: an update by Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. Ital J Pediatr. 2019. 45(1):145.
Dhillon 2010	Dhillon S. DTPa-HBV-IPV/H vaccine (Infanrix hexa) A review of its use as primary and booster vaccination. Drugs 70: 1021-1058, 2010.
Rouers 2020	Rouers, E. D. M., Buijning-Verhagen, P. C. J., van Gageldonk, P. G. M., van Dongen, J. A. P., Sanders, E. A. M. and Berbers, G. A. M. Association of Routine Infant Vaccinations With Antibody Levels Among Preterm Infants. Jama. 2020. 324(11):1068-1077.

Tozzi 2007	Tozzi AE, Azzari C, Bartolozzi G, Esposito S, Fara GM, Giudice ML. Can hexavalent vaccines be simultaneously administered with pneumococcal or meningococcal conjugate vaccines? <i>Hum Vaccin</i> , 3: 252-259, 2007
Vazquez 2008	Vazquez L, Garcia F, Ruttimann R, Coconier G, Jacquet JM, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. <i>Acta Paediatr</i> 97: 1243-1249, 2008
Mukherjee 2021	Piyali Mukherjee, Essè Ifèbi Hervé Akpo, Anastasia Kuznetsova, Markus Knuf, Sven-Arne Silfverdal, Pope Kosalaraksa & Attila Mihalyi. Hexavalent vaccines in infants: a systematic literature review and meta-analysis of the solicited local and systemic adverse reactions of two hexavalent vaccines. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2021 Mar 4. doi: 10.1080/14760584.2021.1892493. Online ahead of print.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
ACIP 2019	Ezeanolue E, Harriman K, Hunter P, Kroger A, Pellegrini C, Best Practices Guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), General Best Practice Guidelines for Immunization, 2019.
AIH 2019 krztusiec	Pertussis: Recommended vaccinations https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/pertussis-whooping-cough [data dostępu: 12.05.2021 r.]
AIH 2019 WZW B	Hepatitis B: Recommended vaccinations https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/hepatitis-b [data dostępu: 12.05.2021 r.]
AIH 2019 błonica	Diphtheria: Recommended vaccinations https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/diphtheria [data dostępu: 12.05.2021 r.]
AIH 2019 tężec	Tetanus: Recommended vaccinations https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/tetanus [data dostępu: 12.05.2021 r.]
AIH 2019 poliomyelitis	Poliomyelitis: Recommended vaccinations https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/poliomyelitis [data dostępu: 12.05.2021 r.]
AIH 2019 HiB	Haemophilus Influenzae Type B Infection: Recommended vaccinations https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccine-preventable-diseases/haemophilus-influenzae-type-b-hib [data dostępu: 12.05.2021 r.]
CDCP 2021	Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule for ages 18 years or younger, US 2020. https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf ; [data dostępu: 12.05.2021 r.]
ECDC 2020 krztusiec	Pertussis: Recommended vaccinations https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=3&SelectedCountryIdByDisease=-1 ; [data dostępu: 12.05.2021 r.]
ECDC 2020 WZW B	Hepatitis B: Recommended vaccinations https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=6&SelectedCountryIdByDisease=-1 ; [data dostępu: 12.05.2021 r.]
ECDC 2020 błonica	Diphtheria: Recommended vaccinations https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=1&SelectedCountryIdByDisease=-1 ; [data dostępu: 12.05.2021 r.]
ECDC 2020 tężec	Tetanus: Recommended vaccinations https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=2&SelectedCountryIdByDisease=-1 ; [data dostępu: 12.05.2021 r.]
ECDC 2020 poliomyelitis	Poliomyelitis: Recommended vaccinations https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=4&SelectedCountryIdByDisease=-1 ; [data dostępu: 12.05.2021 r.]
ECDC 2020 HiB	Haemophilus Influenzae Type B Infection: Recommended vaccinations https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=5&SelectedCountryIdByDisease=-1 ; [data dostępu: 12.05.2021 r.]
NHS 2019	The UK immunisation schedule, december 2019 https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/855727/Greenbook_chapter_11_UK_Immunisation_schedule.pdf ; [data dostępu: 12.05.2021 r.]
WHO 2020	WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules?sc%5Br%5D%5B%5D=EURO&sc%5Bd%5D=%5Bv%5D%5B%5D=DTAPHIBHEPBIPV&sc%5BOK%5D=OK [data dostępu: 12.05.2021 r.]

HAS 2013	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 26 juin 2013, INFANRIX hexa, poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin diphtérique(D), tétanique(T), coquelucheux (acellulaire, multicomposé)(Ca), de l'hépatite B (ADNr)(HepB), poliomyélitique(inactif)(P) et de l'Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugué (adsorbé), https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12614_INFANRIX%20HEXA_RI_reevalASMR_avis2_CT12614.pdf
PHARMAC 2014	Changes to the National Immunisation Schedule 10 March 2014, https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/changes-to-the-national-immunisation-schedule-2/
Pozostałe publikacje	
OT.4330.12.20 20	Opracowanie ws. produktu Hexacima 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 (H b)
ChPL Infanrix hexa	ChPL Infanrix hexa https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/infanrix-hexa-epar-product-information_pl.pdf
szczepienia.pzh.gov.pl	Program Szczepień Ochronnych w 2021 roku, https://szczepienia.pzh.gov.pl/kalendarz-szczepien-2021/ [data dostępu: 06.05.2021 r.]

15. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] – Produkt leczniczy Infanrix hexa w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b – Analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków – luty 2021
- Zał. 2. [REDACTED] – Produkt leczniczy Infanrix hexa w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b – Analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków – marzec 2021
- Zał. 3. [REDACTED] – Produkt leczniczy Infanrix hexa w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b – Analiza ekonomiczna, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków – luty 2021
- Zał. 4. [REDACTED] – Produkt leczniczy Infanrix hexa w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b – Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków – kwiecień 2021
- Zał. 5. [REDACTED] – Produkt leczniczy Infanrix hexa w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b – Analiza racjonalizacyjna, Instytut Arcana a Certara Company, Kraków – kwiecień 2021
- Zał. 6. [REDACTED] – Uzupełnienia wymagań minimalnych z dnia 27.04.2021 r.