



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
szczepionki Hexacima  
(szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi,  
wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA),  
poliomyelitis i haemophilus typ b)**

we wskazaniu:

szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (Hib)

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4330.12.2020

Data ukończenia: 9 października 2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Sanofi Pasteur Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 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 czarnym** 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. 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:** GSK Services Sp. z o.o.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte GSK Services Sp. z o.o. oraz Sanofi Pasteur Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. 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. oraz 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

<b>AAP</b>	American Academy of Pediatrics
<b>AAFP</b>	American Academy of Family Physicians
<b>ACIP</b>	Advisory Committee on Immunization Practices
<b>ACNM</b>	American College of Nurse-Midwives
<b>ACOG</b>	American College of Obstetricians and Gynecologists
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>anty-HBsAg</b>	antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B g
<b>aP</b>	krztusiec bezkomórkowy
<b>APD</b>	analiza problemu decyzyjnego
<b>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (ang. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System)
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>CDCP</b>	Centers for Disease Control and Prevention
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CMA</b>	Analiza minimalizacji kosztów
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DPT</b>	błonica (ang. diphtheria), krztusiec (ang. pertussis), tężec (ang. tetanus)
<b>DT</b>	toksoid błonicy
<b>DTaP / DTPa</b>	szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik bezkomórkowy)
<b>DTwP</b>	szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (pełnokomórkowa)
<b>DTaP-HepB-IPV</b>	szczepionka skojarzona przeciw DTaP, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, polio
<b>DTaP/IPV/Hib/HepB</b>	sześciowalentna szczepionka 6w1, przeciw DTP/ wzw B / Hib / polio
<b>ECDC</b>	European Centre for Disease Prevention and Control
<b>ELISA</b>	test immunoenzymatyczny
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EPI</b>	rozszerzony program szczepień (ang. Expanded Programme on Immunisation).
<b>FHA</b>	hemaglutynina nitkowata (antygen krztuśca)
<b>FIM</b>	pałeczka krztuśca
<b>GMT</b>	średnia geometryczna mian przeciwciał anti-HA (ang. Geometric Mean Antibody Titer)
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HBsAg</b>	białko powierzchniowe
<b>Hib</b>	Haemophilus influenzae typu b
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)

<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>IPV</b>	szczepionka przeciw poliomyelitis (ang. inactivated polio vaccine)
<b>IS</b>	istotna statystycznie
<b>IU</b>	jednostka międzynarodowa
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>n</b>	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
<b>N</b>	liczba pacjentów w grupie
<b>ne</b>	nie do oszacowania (ang. not estimable)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NIZP-PZH</b>	Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny
<b>OR</b>	iloraz szans
<b>PICOS</b>	schemat: populacja, interwencja, komparator, miara efektów, typ badań (ang. population, intervention, comparison, outcome, study)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>POZ</b>	Podstawowa opieka zdrowotna
<b>PP</b>	Populacja zgodna z protokołem badania (ang. Per Protocol),
<b>PRP-T</b>	koniugat Hib
<b>PRP</b>	Polyribosyl Ribitol Phosphate
<b>PSO</b>	Program Szczepień Ochronnych
<b>PT</b>	toksyna krztuśca
<b>PTAC</b>	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
<b>PZ</b>	Program zdrowotny
<b>RCT</b>	randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomised controlled trial)
<b>RD</b>	bezwzględna różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. risk ratio)
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TT</b>	monowalentna anatoksyna tężcowa
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UE</b>	Unia Europejska
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

---

<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r. poz. 357. z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373, z późn.zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>wP</b>	krztusiec pełnokomórkowy
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>WZW A</b>	zapalenie wątroby typu A
<b>WZW B / rDNA / HB</b>	zapalenie wątroby typu B

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
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 .....	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	13
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	14
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 .....	23
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	25
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>26</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	26
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	29
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	37
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	39
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	39

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	40
4.3.	Komentarz Agencji .....	41
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>44</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	44
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	46
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	46
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	47
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	51
5.4.	Komentarz Agencji .....	54
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>55</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	63
6.4.	Komentarz Agencji .....	64
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>65</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>66</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>67</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>68</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>69</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>75</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>77</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>78</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>81</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 21.05.2020  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.422.2020

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Hexacima, Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i haemophilus typ b (diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B (rDNA), poliomyelitis and Haemophilus influenzae type-b vaccine), zawiesina do wstrzykiwań, 0,5 ml, amp.-strzyk. 0,5 ml z 2 igłami, kod EAN 05909991063481
  - Wnioskowane wskazanie:  
Szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez Haemophilus influenzae typ b (Hib).
- 

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

- W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- [REDACTED]
- 

Proponowane ceny zbytu netto:

- [REDACTED] PLN
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[REDACTED]

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny:

Sanofi Pasteur  
14 Espace Henry Vallée  
69007 Lyon  
Francja

---

Wnioskodawca:

Sanofi Pasteur Sp. z o.o.  
Ul. Bonifraterska 17  
00-203 Warszawa  
Polska

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 21.05.2020 r., znak PLR.4500.422.2020 (data wpływu do AOTMiT 21.05.2017 r.), 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 2020 r. poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Hexacima, Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i haemophilus typ b (diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B (rDNA), poliomyelitis and Haemophilus influenzae type-b vaccine), zawiesina do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk., 0,5 ml z 2 igłami, kod EAN: 05909991063481

we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez Haemophilus influenzae typ b (Hib).

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 10.07.2020, znak OT.4330.12.2020.OZ.3. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 28.07.2020 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDACTED] Hexacima – szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i Haemophilus Influenzae typu b. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2020
- [REDACTED]. Hexacima – szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i Haemophilus Influenzae typu b. Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2020
- [REDACTED] Hexacima – szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i Haemophilus Influenzae typu b. Analiza minimalizacji kosztów. HealthQuest, Warszawa 2020
- [REDACTED] Hexacima – szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i Haemophilus Influenzae typu b. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest, Warszawa 2020
- [REDACTED] Hexacima – szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i Haemophilus Influenzae typu b. Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest, Warszawa 2020
- [REDACTED] Hexacima – szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i Haemophilus Influenzae typu b. Aneks odpowiedzi na minimalne wymagania. HealthQuest, Warszawa 2020

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 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 Hexacima

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Hexacima, zawiesina do wstrzykiwań, 0,5 ml, 1 ampulko-strzykawka, kod EAN: 05909991063481																								
<b>Kod ATC</b>	J07CA09, Grupa farmakoterapeutyczna: Szczepionki, bakteryjne i wirusowe szczepionki skojarzone.																								
<b>Substancja czynna</b>	<p>Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i haemophilus typ b (diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B (rDNA), poliomyelitis and Haemophilus influenzae type-b vaccine)</p> <p>Jedna dawka<sup>1</sup> (0,5 ml) zawiera:</p> <table> <tr> <td>Toksoid błonicy</td> <td>nie mniej niż 20 j.m.<sup>2</sup></td> </tr> <tr> <td>Toksoid tężcowy</td> <td>nie mniej niż 40 j.m.<sup>2,3</sup></td> </tr> <tr> <td>Antygeny <i>Bordetella pertussis</i></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Toksoid krztuścowy</td> <td>25 mikrogramów</td> </tr> <tr> <td>    Hemaglutynina włóknienkowa</td> <td>25 mikrogramów</td> </tr> <tr> <td>Wirus poliomyelitis (inaktywowany)<sup>4</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Typ 1 (Mahoney)</td> <td>40 jednostek antygeny D<sup>5</sup></td> </tr> <tr> <td>    Typ 2 (MEF-1)</td> <td>8 jednostek antygeny D<sup>5</sup></td> </tr> <tr> <td>    Typ 3 (Saukett)</td> <td>32 jednostki antygeny D<sup>5</sup></td> </tr> <tr> <td>Antygen powierzchniowy wirusa wzv B<sup>6</sup></td> <td>10 m krogramów</td> </tr> <tr> <td>Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae typ b</i> (fosforan polirybozylorybitolu)</td> <td>12 mikrogramów</td> </tr> <tr> <td>skoniugowany z białkiem tężcowym</td> <td>22-36 m krogramów</td> </tr> </table> <p><sup>1</sup> Adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym (0,6 mg Al3+)</p> <p><sup>2</sup> Dolna granica przedziału ufności (p= 0,95)</p> <p><sup>3</sup> Lub ekwiwalent aktywności określony za pomocą oceny immunogenności</p> <p><sup>4</sup> Namnożony w komórkach Vero</p> <p><sup>5</sup> Lub ekwiwalent tej ilości antygeny określony za pomocą odpowiedniej metody immunochemicznej</p> <p><sup>6</sup> Wytwarzany w komórkach drożdży <i>Hansenula polymorpha</i> metodą rekombinacji DNA</p>	Toksoid błonicy	nie mniej niż 20 j.m. <sup>2</sup>	Toksoid tężcowy	nie mniej niż 40 j.m. <sup>2,3</sup>	Antygeny <i>Bordetella pertussis</i>		Toksoid krztuścowy	25 mikrogramów	Hemaglutynina włóknienkowa	25 mikrogramów	Wirus poliomyelitis (inaktywowany) <sup>4</sup>		Typ 1 (Mahoney)	40 jednostek antygeny D <sup>5</sup>	Typ 2 (MEF-1)	8 jednostek antygeny D <sup>5</sup>	Typ 3 (Saukett)	32 jednostki antygeny D <sup>5</sup>	Antygen powierzchniowy wirusa wzv B <sup>6</sup>	10 m krogramów	Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae typ b</i> (fosforan polirybozylorybitolu)	12 mikrogramów	skoniugowany z białkiem tężcowym	22-36 m krogramów
Toksoid błonicy	nie mniej niż 20 j.m. <sup>2</sup>																								
Toksoid tężcowy	nie mniej niż 40 j.m. <sup>2,3</sup>																								
Antygeny <i>Bordetella pertussis</i>																									
Toksoid krztuścowy	25 mikrogramów																								
Hemaglutynina włóknienkowa	25 mikrogramów																								
Wirus poliomyelitis (inaktywowany) <sup>4</sup>																									
Typ 1 (Mahoney)	40 jednostek antygeny D <sup>5</sup>																								
Typ 2 (MEF-1)	8 jednostek antygeny D <sup>5</sup>																								
Typ 3 (Saukett)	32 jednostki antygeny D <sup>5</sup>																								
Antygen powierzchniowy wirusa wzv B <sup>6</sup>	10 m krogramów																								
Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae typ b</i> (fosforan polirybozylorybitolu)	12 mikrogramów																								
skoniugowany z białkiem tężcowym	22-36 m krogramów																								
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzv B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae typ b</i> (H b).																								
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Szczepienie pierwotne</u>: dwie dawki (do podawania w odstępach co najmniej 8 tygodni) lub trzy dawki (do podawania w odstępach co najmniej 4 tygodni) zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.</p> <p>Wszystkie schematy szczepień, w tym rozszerzony program szczepień Światowej Organizacji Zdrowia (WHO): Expanded Programme on Immunisation (EPI) w 6., 10., 14. tygodniu życia, można stosować niezależnie od tego czy po urodzeniu podano dawkę szczepionki przeciw wzv B, czy też nie.</p> <p>W przypadku podania dawki szczepionki przeciw wzv B po urodzeniu, szczepionkę Hexacima można podać jako uzupełniające dawki szczepionki przeciw wzv B po ukończeniu 6. tygodnia życia. Jeśli konieczna jest druga dawka szczepionki przeciw wzv B przed ukończeniem 6. tygodnia życia, należy podać monowalentną szczepionkę przeciw wzv B.</p> <p>W przypadku podania dawki szczepionki przeciw wzv B po urodzeniu, jako kolejne dawki szczepienia pierwotnego u niemowląt można zastosować sekwencyjny schemat dla szczepionek sześciowalentnych / pięciowalentnych / sześciowalentnych zgodnie z oficjalnymi zaleceniami stosując szczepionkę Hexacima i pięciowalentną szczepionkę DTaP-IPV/Hib.</p> <p><u>Szczepienie uzupełniające</u>: Po 2-dawkowym szczepieniu pierwotnym szczepionką Hexacima musi być podana dawka uzupełniająca. Po 3-dawkowym szczepieniu pierwotnym szczepionką Hexacima powinna być podana dawka uzupełniająca.</p>																								

	<p>Dawki uzupełniające powinny być podane co najmniej 6 miesięcy po ostatniej dawce szczepienia pierwotnego oraz zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. Co najmniej jedna dawka szczepionki przeciw H b musi być podana.</p> <p><u>Dodatkowo:</u> Przy braku szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu, konieczne jest podanie dawki uzupełniającej szczepionki przeciw wzv B. Można rozważyć szczepionkę Hexacima jako dawkę uzupełniającą.</p> <p>Po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego szczepionką Hexacima według WHO (EPI) i przy braku szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu, musi być podana dawka uzupełniająca szczepionki przeciw wzv B. Co najmniej jedna dawka szczepionki przeciw poliomyelitis powinna być podana. Można rozważyć szczepionkę Hexacima jako dawkę uzupełniającą.</p> <p>W przypadku gdy szczepionka przeciw wzv B została podana po urodzeniu, po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego można podać jako dawkę uzupełniającą szczepionkę Hexacima lub pięciowalentną szczepionkę DTaP-IPV/Hib.</p> <p>Można stosować szczepionkę Hexacima jako dawkę uzupełniającą u osób, które uprzednio zostały zaszczepione inną sześciowalentną szczepionką lub pięciowalentną szczepionką DTaP-IPV/Hib wraz z monowalentną szczepionką przeciw wzv B.</p>
<b>Droga podania</b>	Szczepienie należy wykonać poprzez wstrzyknięcie domięśniowe (im.). Zalecany miejscem wstrzyknięcia jest najlepiej przednio-boczna powierzchnia uda i mięsień naramienny u dzieci w starszym wieku (możliwe od 15. miesiąca życia).

Zródło: ChPL Hexacima

Skróty: DTaP - skojarzona szczepionka przeciwko błonicy (Diphtheria), krztuścowi (Pertussis) i tężcowi (Tetanus) zawierająca acelularne (bezkomórkowe) antygeny krztuśca, IPV – szczepionka przeciwko *poliomyelitis* (chorobie Heinego-Medina), Hib - szczepionka przeciw *H. influenzae* typ b), EPI – rozszerzony program szczepień (ang Expanded Programme on Immunisation).

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego Hexacima

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17 kwietnia 2013 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 8 stycznia 2018
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Szczepionka Hexacima (DTaP-IPV-HB-H b) jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzv B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib). Szczepionka ta powinna być stosowana zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.
<b>Status leku sierocego</b>	Nie
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unjnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Zródło: ChPL Hexacima

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Hexacima nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji, jednakże w podobnym wskazaniu (immunoprofilaktyka błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis i zakażeń wywołanych przez Hib) u dzieci poniżej 3 roku życia dotychczas oceniono 2 inne szczepionki:

- Pentaxim, szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b (zlecenie nr 77/2020 w BIP Agencji),
- Infanrix-IPV/Hib, szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom *Haemophilus influenzae* typu b (zlecenie 256/2013 w BIP Agencji).

Do Agencji wpłynęło również zlecenie Ministra Zdrowia na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji dotyczące produktu leczniczego Infanrix hexa, szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (komponenta acelularna), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b skoniungowana (adsorbowana) (zlecenie 150/2019 w BIP Agencji). Pismem znak PLR.4600.1024.2019.5.JM z dn. 16.07.2019 r. postępowanie zawieszono.

Poniżej w tabeli przedstawiono opinie Rady Przejrzystości (RP) oraz stanowiska Prezesa AOTMiT nt. objęcia refundacją szczepionki Pentaxim i Infarix-IPV/Hib. W przypadku produktu leczniczego Pentaxim zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji rekomendowali objęcie szczepionki refundacją, natomiast w przypadku

produktu leczniczego Infanrix-IPV/Hib zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji byli przeciwni objęcia szczepionki refundacją.

**Tabela 3. Rekomendacje i opinie Agencji dotyczące szczepionki Infanrix-IPV/Hib**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Pentaxim</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 171/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Pentaxim (...)</b> we wskazaniach: zapobieganie błonicy, tężcowi, krztuścowi i poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni i inne),</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia,</li> <li>• w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia,</li> </ul> <p>w ramach [redacted] Rada uważa, że w interesie publicznym jest finansowanie tego szczepienia w ramach programu szczepień obowiązkowych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Pentaxim, stosowany w pierwotnym i uzupełniającym cyklu szczepień, w dowolnym schemacie, skutkuje uzyskaniem odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do krztuśca, błonicy, tężca, poliomyelitis i inwazyjnych zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b, która utrzymuje się w długim okresie czasu, po 1-5 latach od szczepienia uzupełniającego. Szczepionka jest dobrze tolerowana, wiąże się z typowymi działaniami niepożądanymi, głównie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu. Szczepienia szczepionkami skojarzonymi są priorytetem zmian Programu Szczepień Ochronnych (PSO) w Polsce rekomendowanego przez Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia, który zwraca uwagę przede wszystkim na konieczność szczepienia acelularnym krztuścem w miejsce szczepionki zawierającej pełnokomórkowy krztusiec, wreszcie na mniejszą liczbę wkluc – redukcja wkluc z 11 na 4. Mniejsza liczba wkluc to z jednej strony mniejszy stres dla dziecka, z drugiej możliwość szczepienia dodatkowymi szczepionkami zalecanymi dla dzieci do 2 r.ż. Jak wynika z dostępnych danych wielu rodziców zakupuje skojarzone szczepionki na własny koszt.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 145/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa AOTM</b></p>	<p><b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Pentaxim</b> we wskazaniu: zapobieganie błonicy, tężcowi, krztuścowi i poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni i inne), w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia, w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia, [redacted]</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji uważa, że dostępne dowody naukowe dla Pentaxim wskazują na porównywalną skuteczność kliniczną stosowania wnioskowanej technologii w omawianym wskazaniu w porównaniu do obecnie refundowanego schematu szczepień.</p> <p>Odnalezione badania wskazują, że szczepionka była dobrze tolerowana. Większość odnotowanych działań niepożądanych charakteryzowała się łagodnym bądź umiarkowanym nasileniem.</p> <p>Wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne zalecają w ocenianym wskazaniu stosowanie szczepionek skojarzonych, w tym zawierających te same komponenty co szczepionka Pentaxim. Rekomenduje się ponadto stosowanie szczepionek z bezkomórkową komponentą krztuśca, co w przypadku szczepionki Pentaxim zostało uwzględnione.</p> <p>Wszystkie opinie uzyskane od polskich ekspertów klinicznych wskazują na zasadność stosowania Pentaxim. Eksperti zwrócili uwagę, że Polska jest ostatnim krajem w Europie stosującym szczepionkę z komórkową komponentą krztuśca – wielokrotnie bardziej reaktywną od szczepionki z bezkomórkową komponentą krztuśca. Wprowadzenie pięcioskładnikowej szczepionki (jaką jest Pentaxim) jest jednym z głównych priorytetów rekomendowanych przez Pediatryczny Zespół Ekspertów do spraw Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia.</p>
<b>Infanrix-IPV/Hib</b>	
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 245/2013 z dnia 25 listopada 2013 r.</b></p>	<p><b>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją szczepionki Infanrix-IPV/Hib.</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Wszystkie odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, odnoszące się do programów szczepień ochronnych, w celu profilaktyki zachorowań na błonice, tężec, krztusiec, poliomyelitis oraz zakażeń <i>Haemophilus influenzae</i> typu b u dzieci w wieku od 2 mies. do 36 mies., zalecają stosowanie szczepionek skojarzonych pięcio- (DTaP-IPV/Hib) oraz sześcioskładnikowych (DTaP-IPV/HepB/Hib – uodporniających dodatkowo przeciwko WZW typu B). Wszystkie wytyczne (poza Polskim Programem Szczepień Ochronnych -PSO na 2013 oraz jego projektem na 2014 rok) zalecają stosowanie szczepionek z bezkomórkową komponentą krztuśca, a taką właśnie zawierają zalecane przez poszczególne wytyczne szczepionki skojarzone. Nie odnaleziono jednak rekomendacji klinicznych odnoszących się do ocenianego produktu. W rekomendacjach, w których wymienione są nazwy szczepionek wskazuje się Pediacel. Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych ocenianego produktu Infanrix-IPV/Hib. Nie przedstawiono badań porównujących szczepionkę Infanrix IPV/Hib z zalecaną szczepionką Pediacel oraz wybranym komparatorem.</p> <p>Postępem w PSO byłoby zastąpienie dotychczas stosowanych monowalentnych szczepionek przeciwko Hib, poliomyelitis, a w szczególności skojarzonej szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTPw)</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	szczepionką pięcio- lub sześciu- składnikową. Objęcie refundacją jednej ze szczepionek nie zmieni całościowo PSO a spowoduje znaczący wzrost kosztów płatnika publicznego. Rada zwraca uwagę na fakt, że analiza ekonomiczna przeprowadzona przez wnioskodawcę budzi szereg wątpliwości.
<b>Rekomendacja nr 166/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</b>	<b>Prezes Agencji nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Infanrix-IPV/Hib szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typu b, 0,5 ml proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne objęcie refundacją szczepionki Infanrix-IPV/Hib. Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej, odnoszące się do programów szczepień ochronnych, w celu profilaktyki zachorowań na błonice, tężec, krztusiec, poliomyelitis oraz zakażeń Haemophilus influenzae typu b u dzieci w wieku od 2 mies. do 36 mies., zalecają stosowanie szczepionek skojarzonych pięcio- (DTaP-IPV/Hib) oraz sześciuoskładnikowych (DTaP-IPV-HepB/H b – uodporniających dodatkowo przeciwko WZW typu B). Wytyczne kliniczne zagranicznych organizacji medycznych zalecają stosowanie szczepionek z bezkomórkową komponentą krztuśca. Nie odnaleziono jednak rekomendacji klinicznych odnoszących się do ocenianego produktu. Nie odnaleziono również rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych ocenianego produktu Infanrix-IPV/Hib. Obecnie profilaktykę postępowania w zakresie szczepień ochronnych określa Polski Program Szczepień Ochronnych PSO na 2013 oraz jego projekt na 2014 rok. Objęcie refundacją wnioskowanej szczepionki nie zmieni całościowo PSO, ale może spowodować znaczący wzrost kosztów płatnika publicznego.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Hexacima, 1 amp.-stryżk. 0,5 ml z 2 igłami - [REDAKCED]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
<b>Poziom odpłatności</b>	[REDAKCED]
<b>Grupa limitowa</b>	[REDAKCED]
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[REDAKCED]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	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).
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Nie dotyczy

#### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

##### **Wnioskowane wskazanie**

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym.

### Cena, kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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

### Grupa limitowa

. Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag do propozycji wnioskodawcy.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Błonica

Błonica, określana też jako dyfteryt, krup lub dławiec, jest ostrą i ciężką chorobą zakaźną, wywołowaną 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.

### Tężec

Tężec jest chorobą układu nerwowego, spowodowaną działaniem toksyny tężcowej (neurotoksyny) wytwarzanej przez laseczki tężca (z łac. *Clostridium tetani*). Ponad 80 proc. 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.

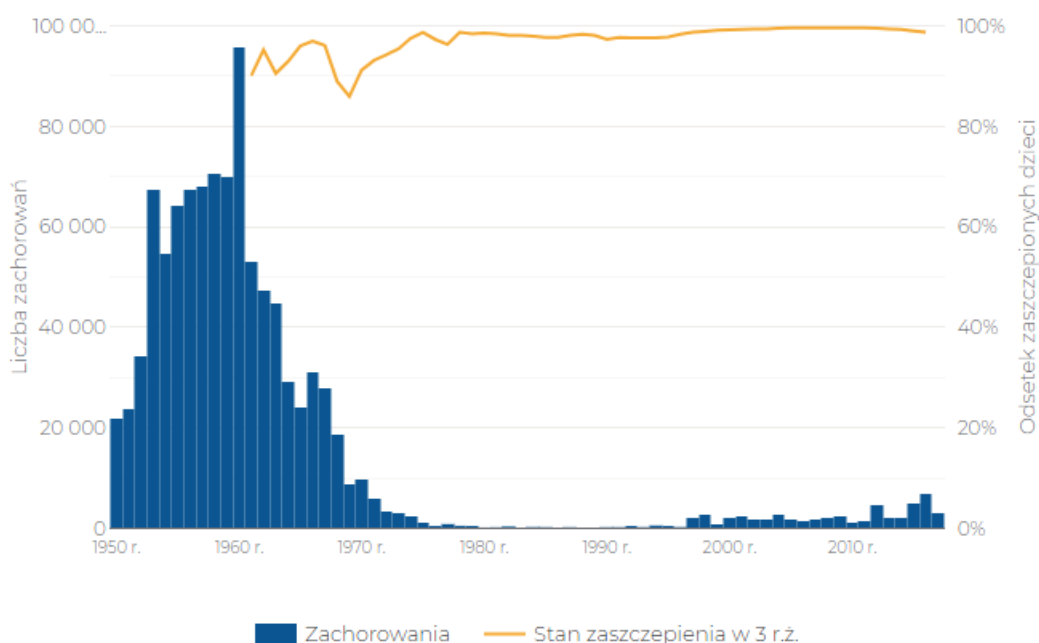
Szczepionka przeciw tężcowi należy do szczepionek inaktywowanych, zawiera oczyszczoną nieaktywną toksynę (tzw. toksoid) tężcową. Obowiązkowe (bezpłatne) szczepienie przeciw tężcowi obejmuje dzieci i młodzież do ukończenia 19 r.ż. Szczepienie jest realizowane w postaci szczepionki skojarzonej przeciw 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.

### 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/krztusiec/?strona=3#gdzie-i-jak-czesto-krztusiec-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.

### Poliomyelitis (nagminne porażenie dziecięce lub choroba Heinego-Medina)

Poliomyelitis to ostra choroba zakaźna wywoływana 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 wydają 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 podskórnie lub domięśniowo. Odstępy 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.

### ***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 nagłośni, sepsy, zapalenia płuc, zapalenia szpiku kostnego, zapalenia stawów, ropowicy tkanki podskórnej. Wszystkie postacie 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 chroniącymi 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.

### **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, zażółcenie 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.



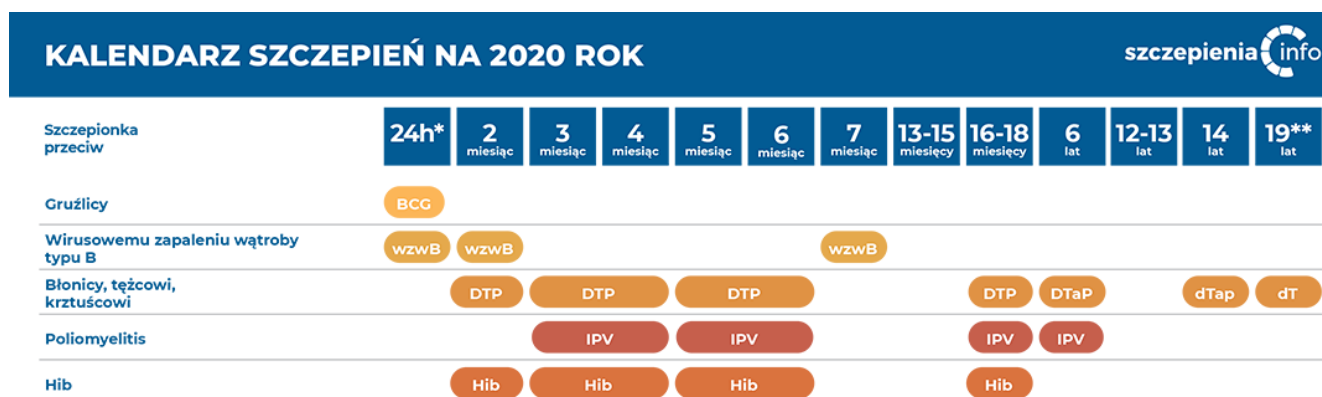
Zgodnie z danymi WHO na świecie ok. 257 mln osób choruje na przewlekłe zakażenie wzv B, a 887 000 osób każdego roku umiera z powodu ostrego zakażenia i powikłań w przebiegu wzv B, tj. pierwotnego raka wątroby i marskości wątroby. W Polsce liczba zachorowań na wzv B obniżyła się znacząco na przestrzeni ostatnich lat. Na początku lat 80. rozpoznawano objawy wzv 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 wzv B i 2 814 nowo rozpoznanych przypadków przewlekłego wzv B (a więc często zakażeń nabytych wiele lat wcześniej).

Dostępne są rekombinowane szczepionki przeciw wzv B zawierające oczyszczone białko powierzchniowe przygotowane metodami inżynierii genetycznej. Występują jako szczepionki pojedyncze (przeciw wzv B) oraz połączone (szczepionki wzv A + wzv B) lub jako szczepionki wysokoskojarzone 6 w 1 (przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, Hib, wzv B) w jednym wkłuciu do stosowania w programach szczepień małych dzieci. Szczepienie przeciw wzv 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 stosujemy 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.

## Profilaktyka

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



Rysunek 2. Kalendarz szczepień PSO na rok 2020 (źródło: <https://szczepienia.pzh.gov.pl/kalendarz-szczepien-2020/>)

Kalendarz szczepień PSO na rok 2020 określa następujące zasady szczepień:

- **WZV typu B** - 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 od dawki poprzedniej, jeżeli to możliwe jednocześnie ze szczepieniem przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi. Trzecia dawka szczepienia podstawowego (uzupełniająca) po 6 miesiącach od pierwszej dawki;
- **Poliomyelitis** - 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 (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 DTaPIPv-Hib.
- **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: Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny, <https://szczepienia.pzh.gov.pl/>; dostęp 28.09.2020, komunikat NIK 2016 <https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-szczepieniach-ochronnych.html>, dostęp 29.09.2020

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Populację wnioskowaną stanowią dzieci w wieku od 6. tygodnia życia do 24. miesiąca życia. Liczebność populacji docelowej na podstawie danych GUS o liczbie żywych urodzeń w Polsce przedstawiono w tabeli poniżej. [Rocznik demograficzny GUS 2020]

Tabela 6. 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 uchybień od szczepień obowiązkowych w ostatnich 5 latach zwiększyła się 3-krotnie. Dane te dotyczą dzieci i młodzieży do 19 roku życia podlegających szczepieniom wg obowiązkowego Programu Szczepień Ochronnych. Liczba przypadków uchylenia 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.) uchyłających się od obowiązkowych szczepień w Polsce

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 26 sierpnia 2020 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;
- Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego;
- Infectious Diseases Society of America;
- American Academy of Emergency Medicine;
- Centre for Disease Prevention and Control;
- European Vaccination Information Portal;
- European Centre for Disease Prevention and Control;
- National Health Service (NHS),
- Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO).

W toku wyszukiwania odnaleziono 9 dokumentów opisujących standardy postępowania dotyczące profilaktyki błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i haemophilus typ b. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 7. Przegląd zaleceń na podstawie odnalezionych danych**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																																				
<b>CDCP 2020 (USA)</b>	<p><b>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).</b></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"> <thead> <tr> <th data-bbox="403 1294 1002 1328"><b>Szczepionka</b></th> <th data-bbox="1010 1294 1209 1328"><b>Skrót</b></th> <th data-bbox="1217 1294 1479 1328"><b>Nazwa handlowa</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="403 1339 1002 1395">Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa) (&lt;7 lat)</td> <td data-bbox="1010 1339 1209 1395">DTaP</td> <td data-bbox="1217 1339 1479 1395">Daptacel, Infanrix</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1406 1002 1440">Szczepionka przeciw błonicy i tężcowi</td> <td data-bbox="1010 1406 1209 1440">DT</td> <td data-bbox="1217 1406 1479 1440">Brak nazwy handlowej</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1451 1002 1485">Szczepionka przeciw Haemophilus influenzae typ b</td> <td data-bbox="1010 1451 1209 1485">H b (PRP-T) H b (PRP-OMP)</td> <td data-bbox="1217 1451 1479 1485">ActHIB, H berix, PedvaxHIB</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1529 1002 1563">Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B</td> <td data-bbox="1010 1529 1209 1563">HepB</td> <td data-bbox="1217 1529 1479 1563">Engerix-B, Recombivax HB</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1585 1002 1619">Szczepionka przeciw polio (inaktywowana)</td> <td data-bbox="1010 1585 1209 1619">IPV</td> <td data-bbox="1217 1585 1479 1619">IPOL</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1630 1002 1686">Szczepionka przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi (bezkomórkowa) (≥ 7 lat)</td> <td data-bbox="1010 1630 1209 1686">Tdap</td> <td data-bbox="1217 1630 1479 1686">Adacel, Boostrix</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1697 1002 1731">Szczepionka przeciw tężcowi i błonicy</td> <td data-bbox="1010 1697 1209 1731">Td</td> <td data-bbox="1217 1697 1479 1731">Tenivac, Tdvax</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="403 1753 1479 1798" style="text-align: center;"><i>Szczepionki skojarzone (w stosownych przypadkach należy stosować szczepionki skojarzone zamiast oddzielnych zastrzyków)</i></td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1809 1002 1865">Szczepionka przeciw DTaP, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, polio (inaktywowana)</td> <td data-bbox="1010 1809 1209 1865">DTaP-HepB-IPV</td> <td data-bbox="1217 1809 1479 1865">Pediatrix</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1877 1002 1933">Szczepionka przeciw DTaP, polio (inaktywowana), Haemophilus influenzae typ b</td> <td data-bbox="1010 1877 1209 1933">DTaP-IPV/Hib</td> <td data-bbox="1217 1877 1479 1933">Pentacel</td> </tr> <tr> <td data-bbox="403 1944 1002 1977">Szczepionka przeciw DTaP i polio (inaktywowana)</td> <td data-bbox="1010 1944 1209 1977">DTaP-IPV</td> <td data-bbox="1217 1944 1479 1977">Kinrix, Quadracel</td> </tr> </tbody> </table>	<b>Szczepionka</b>	<b>Skrót</b>	<b>Nazwa handlowa</b>	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, H berix, PedvaxHIB	Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B	HepB	Engerix-B, Recombivax HB	Szczepionka przeciw polio (inaktywowana)	IPV	IPOL	Szczepionka przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi (bezkomórkowa) (≥ 7 lat)	Tdap	Adacel, Boostrix	Szczepionka przeciw tężcowi i błonicy	Td	Tenivac, Tdvax	<i>Szczepionki skojarzone (w stosownych przypadkach należy stosować szczepionki skojarzone zamiast oddzielnych zastrzyków)</i>			Szczepionka przeciw DTaP, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, polio (inaktywowana)	DTaP-HepB-IPV	Pediatrix	Szczepionka przeciw DTaP, polio (inaktywowana), Haemophilus influenzae typ b	DTaP-IPV/Hib	Pentacel	Szczepionka przeciw DTaP i polio (inaktywowana)	DTaP-IPV	Kinrix, Quadracel
	<b>Szczepionka</b>	<b>Skrót</b>	<b>Nazwa handlowa</b>																																		
	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, H berix, PedvaxHIB																																		
	Szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B	HepB	Engerix-B, Recombivax HB																																		
	Szczepionka przeciw polio (inaktywowana)	IPV	IPOL																																		
	Szczepionka przeciw tężcowi, błonicy i krztuścowi (bezkomórkowa) (≥ 7 lat)	Tdap	Adacel, Boostrix																																		
	Szczepionka przeciw tężcowi i błonicy	Td	Tenivac, Tdvax																																		
	<i>Szczepionki skojarzone (w stosownych przypadkach należy stosować szczepionki skojarzone zamiast oddzielnych zastrzyków)</i>																																				
Szczepionka przeciw DTaP, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, polio (inaktywowana)	DTaP-HepB-IPV	Pediatrix																																			
Szczepionka przeciw DTaP, polio (inaktywowana), Haemophilus influenzae typ b	DTaP-IPV/Hib	Pentacel																																			
Szczepionka przeciw DTaP i polio (inaktywowana)	DTaP-IPV	Kinrix, Quadracel																																			

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ECDC 2020 krztusiec (Europa)	<p><b>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień przeciw krztuścowi w 31 krajach europejskich.</b> 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 9 krajów (spośród 31): Bułgarii, Chorwacji, Francji, Węgier, Polski, Słowacji, Słowenii. We wszystkich 31 krajach szczepionki są refundowane z budżetu narodowego funduszu zdrowia. Jedynie w 1 kraju spośród 31 (w Polsce) stosowana jest szczepionka pełnokomórkowa, we wszystkich pozostałych krajach zaleca się stosowanie szczepionki acelularnej.</p>
ECDC 2020 WZW B (Europa)	<p><b>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień przeciwko zapaleniu wątroby typu B w 31 krajach europejskich.</b> 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, Polski, Słowacji, Słowenii. We wszystkich 31 krajach szczepionki są refundowane z budżetu narodowego funduszu zdrowia.</p>
ECDC 2020 błonica (Europa)	<p><b>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień przeciwko błonicy w 31 krajach europejskich.</b> 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 funduszu zdrowia.</p>
ECDC 2020 tężec (Europa)	<p><b>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień przeciwko tężcowi w 31 krajach europejskich.</b> 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 10 krajów spośród 31: Bułgarii, Chorwacji, Czech, Francji, Węgier, Włoch, Malty, Polski, Słowacji, Słowenii. We wszystkich 31 krajach szczepionki są refundowane z budżetu narodowego funduszu zdrowia.</p>
ECDC 2020 poliomyelitis (Europa)	<p><b>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień przeciwko poliomyelitis w 31 krajach europejskich.</b> 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 11 krajów spośród 31: Belgii, Bułgarii, Chorwacji, Czech, Francji, Węgier, Włoch, Malty, Polski, Słowacji, Słowenii. We wszystkich 31 krajach szczepionki są refundowane z budżetu narodowego funduszu zdrowia.</p>
ECDC 2020 Hib (Europa)	<p><b>Dokument przedstawia zalecenia dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom Haemophilus influenza typu B w 31 krajach europejskich.</b> 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, Polski, Słowacji, Słowenii. We wszystkich 31 krajach szczepionki są refundowane z budżetu narodowego funduszu zdrowia.</p>
WHO 2020 (Świat)	<p>Wytyczne WHO wskazują rolę szczepień profilaktycznych, omawiają właściwe schematy dawkowania oraz bezpieczeństwo stosowania szczepionek. Zalecenia są ogólne, nie odnoszą się do konkretnych preparatów. Przykładowo, zalecenia WHO dla szczepień przeciwko tężcowi są następujące:</p> <p>Szczepionka przeciw tężcowi jest dostępna jako monowalentna anatoksyna tężcowa (TT), w połączeniu z toksoidem błoniczym (DT) lub małą dawką toksoidu błoniczego (Td) lub jako szczepionka trójwartenna, która obejmuje również krztusiec pełnokomórkowy (wP) lub bezkomórkowy (aP). W niektórych krajach stosuje się szczepionki skojarzone uodparniające jednocześnie przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, Haemophilus influenzae typu b i / lub poliomyelitis. Szczepionki zawierające DT są stosowane u dzieci poniżej 7 roku życia, a zawierające Td u dzieci w wieku od 7 lat. Gdy wskazana jest immunizacja przeciwko tężcowi, należy stosować połączenia szczepionek zawierające toksoid błoniczy (D lub d) i anatoksynę tężcową zamiast samej toksoidu tężcowego.</p> <p>Zalecany jest harmonogram szczepień u dzieci obejmujący pięć dawek. Pierwszą serię trzech dawek DTP (DTwP lub DTaP) należy podać w okresie niemowlęcym, następnie dawkę przypominającą zawierającą toksoid tężcowy najlepiej w wieku 4–7 lat i drugą dawką przypominającą w okresie dojrzewania, np. w wieku 12–15 lat. Osoby, które otrzymały serię podstawową plus dwie dawki przypominające, z których ostatnia została podana we wczesnej dorosłości, prawdopodobnie nie będą wymagać dalszych dawek.</p>
NHS 2019 (Wielka Brytania)	<p><b>Dokument przedstawia zalecany rutynowy schemat szczepień w Wielkiej Brytanii.</b></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 4-w-1 (dTaP/IPV), a następnie w wieku 14 lat zalecane jest szczepienie przeciwko tężcowi, błonicy i poliomyelitis szczepionką 3-w-1 (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</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ACIP 2019 (USA)	<p>lub po potencjalnym narażeniu na zakażenie). Osoby, które nie ukończyły pięciu dawek, powinny otrzymywać pozostające dawki w odpowiednich odstępach czasu.</p> <p><b>Dokument przedstawia ogólne wytyczne dotyczące najlepszych praktyk w zakresie szczepień przygotowane przez Advisory Committee On Immunization Practices (ACIP).</b></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"> <li>• zwiększenie poziomu wyszczepialności,</li> <li>• terminowe objęcie szczepieniami dzieci, które zalegają z harmonogramem szczepień,</li> <li>• zmniejszanie kosztu transportu i przechowywania szczepionek,</li> <li>• zmniejszenie kosztu dodatkowych wizyt lekarskich wynikających z odroczenia szczepienia,</li> <li>• ułatwienie wprowadzenia dodatkowych nowych szczepionek do programu szczepień.</li> </ul> <p>Do potencjalnych wad szczepionek skojarzonych należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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,</li> <li>• 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;</li> <li>• zmniejszona liczba patogenów, jeśli produkt złożony obejmuje mniej rodzajów jednego konkretnego czynnika chorobotwórczego, któremu można zapobiec dzięki szczepionce,</li> <li>• 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),</li> <li>• krótszy okres ważności niż w przypadku pojedynczych szczepionek.</li> </ul> <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 bezpośrednio i pośrednio koszty dodatkowych iniekcji, opóźnionych lub pominiętych szczepień oraz koszty dodatkowej obsługi i przechowywania.</p>

Skróty: ACIP - Advisory Committee On Immunization Practices, 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, ACNM - American College of Nurse-Midwives, WZW B – zapalenie wątroby typu B, DTaP - szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, <7 lat), DT – szczepionka przeciw błonicy i tężcowi, H b - *Haemophilus influenzae* typ b, IPV - szczepionka przeciw polio (inaktywowana), TDaP - szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, ≥7 lat), DTaP-HepB-IPV – szczepionka skojarzona przeciw DTaP, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, polio (inaktywowana), TT - monowalentna anatoksyna tężcowa, DT - toksoid błonicy, wP - krztusiec pełnokomórkowy, aP - krztusiec bezkomórkowy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono zalecenia 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), Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz brytyjskiej służby zdrowia (NHS).

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

Amykańskie wytyczne CDCP z 2020 roku wskazują, iż wśród zalecanych szczepionek przeciwko krztuścowi, tężcowi, błonicy, poliomyelitis, WZW B lub zakażeniom *H. influenza* typu B dostępne są zarówno szczepionki monowalentne jak i szczepionki skojarzone: czterowalentne i pięciowalentne. Wśród szczepionek skojarzonych zalecenia CDCP nie wymieniają szczepionek sześciowalentnych. Jednakże jak wynika ze strony FDA<sup>1</sup> 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 przeprowadzenie szczepień przeciwko krztuścowi, WZW B, błonicy, tężcowi, poliomyelitis oraz *Haemophilus*

<sup>1</sup> 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

*influenza* typu B. Warto zauważyć różnice związane z obowiązkiem szczepień ochronnych, który w zależności od choroby występuje w 9-11 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. influenza typu B oraz WZW B jest zalecane w 8., 12. i 16. tygodniu życia z wykorzystaniem szczepionki 6-w-1 (DTaP/IPV/Hib/HepB). W wieku 3 lat i 4 miesięcy lub niedługo po zalecane jest szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis szczepionką 4-w-1 (dTaP/IPV), a następnie w wieku 14 lat zalecane jest szczepienie przeciwko tężcowi, błonicy i poliomyelitis szczepionką 3 w-1 (Td/IPV).

Ponadto w Komunikacie Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020 odnaleziono następujące informacje w sprawie szczepień przeciwko krztuścowi, tężcowi, błonicy, poliomyelitis, WZW B lub zakażeniom H. influenza 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.

#### 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.

#### 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-tężcową (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 dawkę 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-IPVHib.

#### 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.
- d) Alternatywnie w przypadku dostępności szczepionki skojarzonej do szczepienia podstawowego można stosować szczepionki skojarzone DTaP-IPVHib.

### 3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

W toku prac nad raportem otrzymano 2 opinie eksperckie, ale z uwagi na konflikt interesów nie zostały one włączone do niniejszego opracowania.

## 3.5. **Refundowane technologie medyczne**

Zgodnie z informacjami opublikowanymi na stronie Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny<sup>2</sup> w Polsce obecnie zarejestrowane są następujące rodzaje inaktywowanych 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.

<sup>2</sup> <https://szczepienia.pzh.gov.pl/wszystko-o-szczepieniach/lista-dostepnych-szczepionek/> (dostęp 30.09.2020)

- 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.;
  - szczepionka **Hepavax Gene TF**, IBSS Biomed S.A..

Zgodnie z aktualnym komunikatem Głównego Inspektora Sanitarnego z dn. 16.10.2019 roku w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020 [GIS PSO 2020], obecnie w Polsce pełnym finansowaniem objęte są:

- skojarzona szczepionka przeciw błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (DTP),
- inaktywowana szczepionka przeciw poliomyelitis (IPV),
- szczepionka przeciw inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b (Hib)
- szczepionka przeciw WZW B.

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 błoniczno-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 błoniczno-tężcową (DT) – według wskazań producenta szczepionki.

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.

Komunikat MZ z 16.08.2016 roku w sprawie realizacji Programu Szczepień Ochronnych u dzieci do 2. roku życia, informuje m. in. o tym, że: „*od dłuższego czasu na polskim rynku występuje trwały brak szczepionki błoniczno-tężcowo-krztuścowej z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP lub DTPa). Z informacji uzyskanej od producentów tej szczepionki wynika, że w najbliższym czasie nie przewiduje się jej dostaw do Polski. Z uwagi na powyższe, w oparciu o opinię prof. dr hab. n. med. Anny Dobrzańskiej, Przewodniczącej Pediatrycznego Zespołu Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych, informuję, że dzieci do 2. roku życia, które mają wskazania do szczepienia szczepionką z bezkomórkowym komponentem krztuśca mogą być szczepione z użyciem szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa) i poliomyelitis (DTaP-IPV lub DTPa-IPV). Zalecany schemat uodparniania prowadzony u dzieci do 2. roku życia to podawanie szczepionki w dawkach 3+1.*”  
[Komunikat MZ]



### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 8. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Szczepionki przeciw DTP, IPV, Hib i WZW B podawane w osobnych iniekcjach</li> <li>• Szczepionka 5w1 finansowana w populacji dzieci z grup ryzyka</li> </ul>	<p><i>Ze względu na fakt, że aktualnie stosowaną i refundowaną praktyką medyczną w Polsce jest realizacja szczepień ochronnych szczepionkami zawartymi w PSO, jako podstawowy komparator wybrano szczepionki przeciw DTP, IPV, Hib i WZW B podawane w osobnych iniekcjach. Szczepionka 5w1 finansowana jest tylko w populacji dzieci z grup ryzyka, więc tą szczepionkę należy traktować jako dodatkowy komparator.</i></p>	<p>Z uwagi na utrzymujący się od dłuższego czasu brak na polskim rynku szczepionki błoniczo-tężcowo-krztuścowej z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP lub DTPa) w opinii analityków nie stanowi ona właściwego komparatora dla wnioskowanej interwencji. Jak wskazano w Komunikacie MZ z 2016 r. obecnie w populacji dzieci z grup ryzyka stosuje się szczepionki DTaP-IPV lub DTPa-IPV, a w przypadku ich braku szczepionki 5w1 lub 6w1. Ponadto z uwagi na kupowanie przez znaczną część rodziców szczepionek 5w1 i 6w1 z własnych środków (wg danych NIK<sup>3</sup> nawet 66% rodziców szczepi dzieci szczepionkami wysokoskojarzonymi zakupionymi z własnych środków) powinny one stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji również w populacji ogólnej.</p>

<sup>3</sup> <https://www.n.k.gov.pl/pl/k/id,10407,vp,12736.pdf>

## 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 (AKL) wnioskodawcy jest ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania 6-składnikowej szczepionki skojarzonej Hexacima w porównaniu z aktualnie stosowanymi w Programie Szczepień Ochronnych szczepionkami (komparator główny) podawanymi osobno: szczepionka trzyskładnikowa DTP podawana podczas jednej wizyty z pojedynczymi szczepionkami Hib, WZW B oraz IPV i w porównaniu ze szczepionką pięcioskładnikową wraz z pojedynczą szczepionką uzupełniającą schemat (komparator dodatkowy).

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy efektywności klinicznej oraz kryteria ich wykluczenia.

**Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni poddawane szczepieniem pierwotnym i uzupełniającym	-	-
<b>Interwencja</b>	sześcioskładnikowa szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW typu B, wirusowi polio i Haemophilus influenzae typu b (DTaP-IPV-HB-Hib) Hexacima (inne nazwy handlowe Hexaxim, Hexyon)	-	-
<b>Komparatory</b>	<p><b>komparator główny</b> – szczepionka trzyskładnikowa przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTwP /DTaP), wraz z pojedynczymi szczepionkami przeciw poliomyelitis (IPV), inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez Haemophilus influenzae typ b (H b), WZW typu B (WZW B, HB)</p> <p><b>komparator dodatkowy</b> – szczepionka pięcioskładnikowa DTaP-IPV-Hib wraz z pojedynczym szczepieniem uzupełniającym schemat (5w1)</p>	-	<p>Z uwagi na brak od dłuższego czasu na polskim rynku szczepionki błonicy-tężcowo-krztuścowej z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP lub DTPa) nie stanowi ona właściwego komparatora dla wnioskowanej interwencji. Tym samym w populacji dzieci z grup ryzyka komparatorem powinna być szczepionka DTaP-IPV lub DTPa-IPV oraz szczepionki 5w1 lub 6w1.</p> <p>Ponadto z uwagi na kupowanie przez znaczną część rodziców szczepionek 6w1 z własnych środków, inne szczepionki 6w1 dostępne na rynku polskim powinny stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji (obecnie szczepionka Infanrix Hexa) w populacji ogólnej.</p>
<b>Punkty końcowe</b>	dowolne punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa szczepienia	<ul style="list-style-type: none"> <li>doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia</li> <li>ocena stopnia akceptacji/poparcia dla szczepienia</li> </ul>	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badania RCT oraz interwencyjne badania porównawcze,</li> <li>• badania obserwacyjne porównawcze, analizy porównawcze badań jednoramiennych: klinicznych i obserwacyjnych,</li> <li>• analizy post-hoc dla porównania sześciokładnikowej szczepionki ze szczepionką trzyskładnikową</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• artykuły przeglądowe i pogładowe,</li> <li>• opisy przypadków, serie przypadków (do 10 pacjentów),</li> <li>• opracowania wtórne,</li> <li>• listy do redakcji,</li> <li>• protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania)</li> </ul>	-
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prace w języku polskim lub angielskim</li> <li>• nie ograniczono horyzontu czasowego</li> </ul>	-	-

Skróty: DTaP – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik bezkomórkowy); DTwP – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (pełnokomórkowa), IPV – poliomyelitis; WZW B, HB – wirusowe zakażenie wątroby typu B, RCT – randomizowane badanie kliniczne

Przeprowadzono również przegląd systematyczny badań wtórnych dotyczących oceny skuteczności klinicznej lub skuteczności praktycznej, i bezpieczeństwa szczepionki Hexacima we wnioskowanej populacji. Włączano badania stanowiące niezależne raporty oceny technologii medycznych lub kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury. Natomiast nie kwalifikowano badań z uwagi na: pogładowy i przeglądowy charakter publikacji, dostępność jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i abstraktów oraz wybiórczy sposób raportowania wyników z odnalezionych badań.

Ponadto z uwagi na brak badań pierwotnych, w których szczepionkę Hexacima porównano z komparatorem głównym (szczepionką przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi), w ramach AKL przeprowadzono wyszukiwanie badań pierwotnych (RCT lub interwencyjne badania porównawcze) dla szczepionki pięciokładnikowej w celu odnalezienia dowodów naukowych, które pozwolą na przeprowadzenie porównania pośredniego między szczepionką Hexacima a komparatorem głównym.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie przeglądów systematycznych dotyczących porównania szczepionek DTaP i DTwP. Kwalifikowano opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

##### Badania pierwotne i wtórne:

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących szczepionki Hexacima, badań pierwotnych dla komparatora głównego oraz badań pierwotnych i opracowań wtórnych dotyczących porównania szczepionek DTaP i DTwP dokonano przeszukania baz: Medline (Pubmed), Embase (Elsevier) i Cochrane Library. Jako datę ostatniego wyszukiwania podano 5 marca 2020 r. dla interwencji, 9 marca 2020 r. dla komparatora głównego oraz 10 marca 2020 r. dla wyszukiwania opracowań dotyczących szczepionek DTaP vs DTwP.

##### Dodatkowe źródła:

Oprócz baz informacji medycznej przeszukano również rejestry badań klinicznych (strony: clinicaltrials.gov i clinicaltrialsregister.eu), korzystano również z referencji odnalezionych doniesień naukowych. W celu odnalezienia badań wtórnych dla szczepionki Hexacima przeszukano ponadto strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia m.in.:

- CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health),
- HAS (Haute Autorité de Santé),
- IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen),
- NICE (National Institute for Health and Care Excellence).

### Ocena wyszukiwania:

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 ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla szczepionki Hexacima odnaleziono i włączono do analizy klinicznej: 4 badania RCT, 1 badanie obserwacyjne włączone tylko do poszerzonej analizy bezpieczeństwa oraz 1 analizę post-hoc:

- w 3 badaniach RCT (Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011/Tregnaghi 2012) szczepionkę Hexacima porównano ze szczepionką pięcioskładnikową DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim) podawaną jednocześnie ze szczepionką jednoskładnikową WZW B (Engerix B), natomiast w 1 badaniu RCT (Macias 2012) szczepionkę Hexacima porównano ze szczepionką pięcioskładnikową DTwP-Hep B//Hib (Tritanrix-Hep B/Hib) podawaną jednocześnie ze szczepionką jednoskładnikową IPV (Imovax Polio);
- badanie obserwacyjne Duszyński 2016/Duszyński 2019 przedstawia dane z australijskiego rejestru dotyczące zgonów w ciągu 30 dni po szczepieniu, po zastosowaniu szczepionek 3w1, 4w1 i 6w1 zawierającymi komponent DTaP. W publikacji nie sprecyzowano jaką szczepionkę 6w1 zastosowano;
- analiza post-hoc Poolman 2001 zestawia dane dotyczące poziomu przeciwciał względem Hib z dwóch badań randomizowanych, w których stosowano szczepionki 6w1 (nie podano jak to była szczepionka) oraz szczepionki 5w1 i 3w1, zawierającymi komponent DTaP.

W ramach przeprowadzonego przeglądu opracowań wtórnych dla szczepionki Hexacima do AKL włączono 3 przeglądy systematyczne (Bulik 2018, McCormack 2013, Syed 2019). W przeglądzie Bulik 2018 przedstawiono profil bezpieczeństwa różnych szczepionek sześciuoskładnikowych na podstawie wyników badań RCT opublikowanych w okresie od 2000 do 2016. W przeglądzie McCormack 2013 opisano badania, w których szczepionkę Hexacima porównano z innymi dostępnymi szczepionkami (szczepionkami: 4w1, 5w1 i 6w1). Natomiast w przeglądzie Syed 2019 przedstawiono badania szczepionki Hexacima dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa, również uwzględnione w przeglądzie McCormack 2013.

W wyniki przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla komparatora do AKL włączono 6 badań opisanych w 7 publikacjach. Trzy z badań dotyczyły innej szczepionki pięcioskładnikowej niż w odnalezionych badaniach dla interwencji. Z tego względu do przeprowadzenia porównania pośredniego wykorzystano 3 badania (Chatterjee 2012, Guerra 2009, Li 2011), w których uwzględniono szczepionkę 5w1 przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowy komponent), wirusowi polio i Haemophilus influenzae typu b, a szczepionka przeciwko WZW typu B była podawana osobno oraz 1 badanie (Nolan 2001), w którym stosowano szczepionkę 5w1 przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (pełnokomórkowy komponent), Haemophilus influenzae typu b i WZW B, a szczepionka przeciwko IPV podawana osobno. Badania Chatterjee 2012, Guerra 2009, Li 2011 posłużyły do przeprowadzenia porównania pośredniego względem szczepienia DTaP + IPV + Hib + HB, a badanie Nolan 2001 wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego względem szczepienia DTwP + IPV + Hib + WZW B. Porównanie z DTwP + IPV + Hib + WZW B było możliwe tylko w zakresie bezpieczeństwa.

W wyniku wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących porównania szczepionek DTaP i DTwP do AKL włączono 5 przeglądów systematycznych (Guo 2013, Jefferson 2003, Mansour-Ghanaei 2016, Patterson 2017/2018, Zhang 2011/2012/2014) opisanych w 9 publikacjach. Celem przeglądu systematycznego Guo 2013 było wyszukanie populacyjnych badań postmarketingowych w celu oceny częstości występowania zdarzeń niepożądanych po immunizacji w różnych krajach i porównanie ich z danymi z Chin. Celem przeglądu systematycznego Jefferson 2003 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko krztuścowi. Celem przeglądu systematycznego Mansour-Ghanaei 2016 była ocena skuteczności szczepionek acelularnych i pełnokomórkowych przeciwko krztuścowi. W przeglądzie systematycznym Patterson 2017/2018 oceniono bezpieczeństwo szczepionek acelularnych i pełnokomórkowych przeciwko krztuścowi. Natomiast w przeglądzie systematycznym Zhang 2011/2012/2014 oceniono zarówno skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek przeciwko krztuścowi. Jednocześnie nie odnaleziono badań pierwotnych, w których porównano bezpośrednio szczepionki DTaP i DTwP.

Z uwagi na fakt, że dostęp do szczepionki DTaP zgodnie z Komunikatem Ministerstwa Zdrowia z dnia 16.08.2016 r. jest obecnie ograniczony, co potwierdzają również dane z Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia, w Analizie weryfikacyjnej (AWA) nie zostaną przedstawione wyniki porównania ze szczepionką DTaP. Natomiast w AWA zostaną przedstawione wyniki z AKL wnioskodawcy porównania bezpośredniego

szczepionki Hexacima z dostępną w Polsce szczepionką 5w1 Pentaxim (DTaP-IPV//PRP-T) w połączeniu z pojedynczą szczepionką przeciw WZW B oraz wyniki porównania pośredniego ze szczepionką DTwP w połączeniu z pojedynczymi szczepionkami przeciw WZW B +IPV + Hib, mimo że jest ono obarczone dużą niepewnością.

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli zaprezentowano charakterystykę 3 badań RCT, w których szczepionkę Hexacima porównano ze szczepionką 5w1 Pentaxim. Charakterystykę badań wykorzystanych do przeprowadzenia porównania pośredniego bezpieczeństwa szczepionki hexacima ze szczepionką DTwP (Macias 2012 i Nolan 2001) można odnaleźć w AKL wnioskodawcy.

**Tabela 10. Skrócowa charakterystyka badań szczepionki Hexacima w porównaniu ze szczepionką 5w1 Pentaxim włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Ceyhan 2017</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            Sanofi Pasteur</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoosrodkowe (Turcja), randomizowane, niezaślepione badanie z aktywną grupą kontrolną III fazy</p> <p><u>Hipoteza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>non-inferiority</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u> szczepionka DTaP-IPV-HB-PRP-T (Hexacima) w całkowicie płynnej zawieszynie do wstrzykiwania w pojedynczej ampułko-strzykawce (0,5 ml); 3 podania (w 2, 3 oraz 4 miesiącu życia dziecka)</p> <p><u>Komparator:</u>            DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim) + WZW B (Engerix B); 3 podania każdej szczepionki (w 2, 3 oraz 4 miesiącu życia dziecka)</p> <p>Wszystkie dzieci jako dawkę przypominającą otrzymały dawkę szczepionki Hexacima.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>próbki krwi były pobierane przed pierwszą dawką szczepienia, 1 miesiąc po 3. dawce szczepienia, przed dawką przypominającą oraz 1 miesiąc po dawce przypominającej,</li> <li>natychmiastowe zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu 30 minut od podania,</li> <li>spodziewane i niespodziewane zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu odpowiednio 7 dni oraz 30 dni od każdego z podań.</li> </ul> <p><u>Metoda analizy wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>analiza skuteczności w populacji per-protocol (PP),</li> <li>analiza bezpieczeństwa w populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę szczepienia podstawowego i wszyscy, którzy otrzymali dawkę przypominającą.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci w wieku 2 miesięcy, urodzone w terminie (co najmniej po 37 tygodniach ciąży) z masą urodzeniową <math>\geq 2,5</math> kg.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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,</li> <li>jakiegokolwiek wcześniejsze szczepienie przeciwko: krztuścowi, błonicy, tężcowi, wirusowi polio, H b lub WZW B,</li> <li>otrzymanie produktów krwiopochodnych po narodzeniu lub wcześniejsze leczenie immunomodyfikujące,</li> <li>niedobory odporności u dziecka lub matki,</li> <li>zaburzenia krzepnięcia z przeciwwskazaniem do szczepień domięśniowych.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u>            Grupa interwencji: 155            Grupa komparatora: 155</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania podczas szczepienia podstawowego:</u>            Grupa interwencji: 10 (6,5%)            Grupa komparatora: 14 (9,7%)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy cel podstawowej fazy szczepień:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy cel podstawowej fazy szczepień:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena odpowiedzi immunologicznej dla każdego antygeny, miesiąc po dawkach szczepień podstawowych.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy cel uzupełniającej fazy szczepień:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena trwałości odpowiedzi immunologicznej przed podaniem dawki przypominającej i w miesiąc po podaniu dawki przypominającej.</li> </ul> <p>Oceniane wskaźniki seroprotekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>D: poziom przeciwciał anti-D <math>&gt;0,01</math> IU/ml, <math>&gt;0,1</math> IU/ml, <math>&gt;1,0</math> IU/ml;</li> <li>T: poziom przeciwciał anti-T <math>&gt;0,01</math> IU/ml, <math>&gt;0,1</math> IU/ml, <math>&gt;1,0</math> IU/ml;</li> <li>IPV: poziom przeciwciał anti-polio 1, 2 i 3 <math>\geq 8</math> (1/dil);</li> <li>WZW B: poziom przeciwciał anti-HB <math>\geq 10</math> mIU/ml, <math>\geq 100</math> mIU/ml;</li> <li>PRP-T: poziom przeciwciał anti-PRP-T <math>\geq 0,15</math> <math>\mu</math>g/ml <math>\geq 1</math> <math>\mu</math>g/ml.</li> </ul> <p>Oceniane wskaźniki serokonwersji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PT: poziom przeciwciał anti-PT — 4-krotny wzrost;</li> <li>FHA: poziom przeciwciał anti-FHA — 4-krotny wzrost.</li> </ul> <p>Średnie geometryczne miana: IPV.            Średnie geometryczne stężenia: D, T, PT, FHA, WZW B, PRP-T.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odczyny w miejscu podania (dowolne, ciężkie),</li> <li>reakcje ogólnoustrojowe (dowolne, ciężkie).</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Kim 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur</p>	<p><u>Typ badania:</u> wieloosrodkowe (Korea), randomizowane, niezaślepienie* badanie z aktywną grupą kontrolną III fazy</p> <p><u>Hipoteza:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>non-inferiority</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u> szczepionka DTaP-IPV-HB-PRP-T (Hexacima) w całkowicie płynnej zawieszynie do wstrzykiwania w pojedynczej ampułko-strzykawce (0,5 ml); 3 dawki (w 2, 4 oraz 6 miesiącu życia dziecka)</p> <p><u>Komparator:</u> DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim) + WZW B (Euvax B); 3 podania każdej szczepionki (w 2, 4 oraz 6 miesiącu życia dziecka)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>próbki krwi były pobierane w dniu 0 (1. miesiąc życia – miesiąc przed pierwszą dawką szczepionki 6w1 i zaraz po szczepieniu WZW B w grupie kontrolnej) i 1 miesiąc po 3. dawce szczepienia,</li> <li>natychmiastowe zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu 30 minut od podania,</li> <li>spodziewane i niespodziewane zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu odpowiednio 7 dni oraz 30 dni od każdego z podań.</li> </ul> <p><u>Metoda analizy wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>analiza skuteczności w populacji per-protocol (PP),</li> <li>analiza bezpieczeństwa w populacji, która otrzymała co najmniej jedną dawkę szczepionki.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci w wieku 30-40 dni urodzone w terminie (co najmniej po 37 tygodniach ciąży) z masą urodzeniową <math>\geq 2,5</math> kg, które otrzymały dawkę szczepionki przeciwko WZW B po urodzeniu zgodnie z koreańskimi wytycznymi.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejszy (w ciągu 4 tygodni od pierwszej szczepionki) lub planowany udział w innym badaniu klinicznym, przyjęcie lub planowanie innego szczepienia niż w badaniu (w ciągu 8 dni od każdego podania),</li> <li>jakiegokolwiek wcześniejsze szczepienie przeciwko: krztuścowi, błonicy, tężcowi, wirusowi polio, Hib lub WZW B (z wyjątkiem dawki pourodzeniowej) lub przebycie infekcji powyższymi patogenami,</li> <li>otrzymanie produktów krwiopochodnych po narodzeniu lub wcześniejsze leczenie immunomodyfikujące (trwające dłużej niż 2 tygodnie),</li> <li>rozpoznanie u dziecka lub matki niedoboru odporności ludzkim wirusem (HIV) lub immunopozytywność dla antygeny zapalenia wątroby typu C,</li> <li>zaburzenia krzepnięcia z przeciwwskazaniem do szczepień domięśniowych.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa interwencji: 153 Grupa komparatora: 157</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Grupa interwencji: 5 (3,4%) Grupa komparatora: 4 (2,6%)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy cel:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena czy nie ma różnicy między interwencją a komparatorem pod względem odsetków seroprotekcji (anty-D, anty-T, anty-polio 1, 2, 3, anty-PRP, anty-HB) i serokonwersji (anty-PT and anty-FHA) 1 miesiąc po podaniu 3 dawki szczepionki;</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe cele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dalsza ocena odpowiedzi immunologicznej anty-PT, anty-FHA i anty-HB po pierwszej dawce,</li> <li>dalsza ocena odpowiedzi immunologicznej dla wszystkich antygenów po 3. dawce,</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul> <p>Oceniane wskaźniki seroprotekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>D: poziom przeciwciał anty-D <math>&gt;0,01</math> IU/mL, <math>&gt;0,1</math> IU/ml;</li> <li>T: poziom przeciwciał anty-T <math>&gt;0,01</math> IU/ml, <math>&gt;0,1</math> IU/ml;</li> <li>IPV: poziom przeciwciał anty-polio 1, 2 i 3 <math>\geq 8</math> (1/dil);</li> <li>WZW B: poziom przeciwciał anty-HB <math>\geq 10</math> mIU/ml;</li> <li>PRP-T: poziom przeciwciał anty-PRP-T <math>\geq 0,15</math> <math>\mu</math>g/ml, <math>\geq 1</math> <math>\mu</math>g/ml.</li> </ul> <p>Oceniane wskaźniki serokonwersji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PT: poziom przeciwciał anty-PT – 4-krotny wzrost;</li> <li>FHA: poziom przeciwciał anty-FHA – 4-krotny wzrost.</li> </ul> <p>Średnie geometryczne miana: IPV. Średnie geometryczne stężenia: D, T, PT, FHA, WZW B, PRP-T.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odczyny w miejscu podania (dowolne),</li> <li>reakcje ogólnoustrojowe (dowolne).</li> </ul>
<p><b>Tregnaghi 2011/2012</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Sanofi Pasteur</p>	<p><u>Typ badania:</u> jednoosrodkowe (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"> <li>non-inferiority</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u> szczepionka DTaP-IPV-HB-PRP-T (Hexacima) w całkowicie płynnej zawieszynie do wstrzykiwania w pojedynczej ampułko-strzykawce (0,5 ml); 3 podania (w 2, 4 oraz 6 miesiącu życia dziecka)</p> <p><u>Komparator:</u> DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim) + WZW B (Engerix B); 3 podania każdej szczepionki (w 2, 4 oraz 6 miesiącu życia dziecka)</p> <p>Wszystkie dzieci jako dawkę przypominającą otrzymały dawkę</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci w wieku 50-70 dni urodzone w terminie (co najmniej po 37 tygodniach ciąży) z masą urodzeniową <math>\geq 2,5</math> kg, których matki były seronegatywne przeciwko HBsAg podczas ostatniego trymestru ciąży.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>jakiegokolwiek wcześniejsze szczepienie przeciwko: krztuścowi, błonicy, tężcowi, wirusowi polio, H b lub WZW B w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem szczepień,</li> <li>temperatura pachowa <math>\geq 37,1^{\circ}</math> C przy włączeniu;</li> <li>uczestnictwo lub planowanie uczestnictwa w innym badaniu klinicznym,</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena czy nie ma różnicy między interwencją a komparatorem pod względem ochronnej odpowiedzi immunologicznej (seroprotekcja i serokonwersja względem D; T; PT; FHA; polio types 1, 2, 3; Hep B i PRP-T) 1 miesiąc po 3. dawce szczepienia podstawowego.</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe cele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ocena innych parametrów serologicznych,</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul> <p>Oceniane wskaźniki seroprotekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>D: poziom przeciwciał anty-D <math>\geq 0,01</math> IU/ml, <math>\geq 0,1</math> IU/ml, <math>\geq 1,0</math> IU/ml;</li> <li>T: poziom przeciwciał anty-T <math>\geq 0,01</math> IU/ml, <math>\geq 0,1</math> IU/ml, <math>\geq 1,0</math> IU/ml;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>szczepionki Hexacima. (wyniki w publikacji Tregnaghi 2012)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• próbki krwi pobierane w dniu 0 (w 1. miesiącu życia) i 1 miesiąc po szczepieniu podstawowym (30-37 dni po 3. szczepieniu) oraz przed dawką przypominającą i miesiąc po dawce przypominającej,</li> <li>• natychmiastowe zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu 30 minut od podania,</li> <li>• spodziewane i niespodziewane zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu odpowiednio 7 dni oraz 30 dni od każdego z podań.</li> </ul> <p><u>Metoda analizy wyników:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• analiza skuteczności intent-to-treat (ITT) uwzględniała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę szczepienia,</li> <li>• analiza skuteczności per-protocol (PP) uwzględniała pacjentów ITT, którzy otrzymali 3 dawki szczepienia podstawowego bez odstępstw od protokołu,</li> <li>• analiza bezpieczeństwa uwzględniała wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę szczepienia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznanie u matki niedoboru odporności ludzkim wirusem (HIV),</li> <li>• rozpoznanie niedoboru odporności nabytego lub wrodzonego,</li> <li>• otrzymanie produktów krwiopochodnych po narodzeniu,</li> <li>• nagłe zdarzenia lub choroba przewlekła, które mogą wpłynąć na przeprowadzenie badania,</li> <li>• zaburzenia krzepnięcia z przeciwwskazaniem do szczepień domięśniowych.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa interwencji: 312 Grupa komparatora: 312</p> <p><u>Liczba pacjentów utraconych z badania:</u> Grupa interwencji: 12 (3,8%) Grupa komparatora: 8 (2,6%)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IPV: poziom przeciwciał antypolio 1, 2 i 3 <math>\geq 8</math> (1/dil);</li> <li>• WZW B: poziom przeciwciał anty-HB <math>\geq 10</math> mIU/ml;</li> <li>• PRP-T: poziom przeciwciał anty-PRP-T <math>\geq 0,15</math> <math>\mu\text{g/ml}</math>, <math>\geq 1</math> <math>\mu\text{g/ml}</math>.</li> </ul> <p>Oceniane wskaźniki serokonwersji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PT: poziom przeciwciał anty-PT — 4-krotny wzrost;</li> <li>• FHA: poziom przeciwciał anty-FHA — 4-krotny wzrost.</li> </ul> <p>Średnie geometryczne miana: IPV. Średnie geometryczne stężenia: D, T, PT, FHA, WZW B, PRP-T.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odczyny w miejscu podania (dowolne, ciężkie),</li> <li>• reakcje ogólnoustrojowe (dowolne, ciężkie),</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>• ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane.</li> </ul>

Skróty: DTaP – błonica, tężec i bezkomórkowa postać krztuśca; IPV – wirus polio; HB, WZW B – wirusowe zapalenie wątroby typu B; PRP-T – koniugat Hib; H b – 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

W AKL podano, że *poziom ochrony indukowanej podaniem szczepionki przeciwko klinicznie manifestowanym chorobom zakaźnym oceniany jest na podstawie oceny przyjętych immunologicznych korelatów. Za wskaźnik ochrony przyjmuje się określony poziom przeciwciał, którego uzyskanie warunkuje seroprotekcję. W przypadku, gdy nie ma ustalonych korelatów immunologicznych, bada się humoralną odpowiedź immunologiczną:*

- *ustala się pożądaną poziom przeciwciał,*
- *a w przypadku, gdy brak jest ustalonego poziomu przeciwciał, ocenia się poziom serokonwersji (krotność wzrostu poziomu przeciwciał przed podaniem i po podaniu) lub inny rodzaj odpowiedzi immunologicznej, dzięki któremu możliwa jest ocena ochrony immunologicznej [WHO 2016].*

W pierwszym raporcie Europejskiej Agencji Leków (EMA) dla szczepionki Hexacima z 5 marca 2013 roku odniesiono się do korelatów ochrony i surogatów ochrony stosowanych w badaniach głównych dla wnioskowanej interwencji. EMA uznała zastosowanie przyjętych korelatów ochrony za właściwe. Przyjęte poziomy przeciwciał przedstawiono poniżej.

**Tab. 1. Wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji (źródło: raport EMA 2013)**

Składnik szczepionki	Pożyczany poziom do osiągnięcia ochrony	Ważność
błonica	$\geq 0,01$ IU/ml (krótkoterminowo) $\geq 0,1$ IU/ml (długoterminowo)	Ustalony korelat
tężec	$\geq 0,01$ IU/ml (krótkoterminowo)	Ustalony korelat

Składnik szczepionki	Pożądany poziom do osiągnięcia ochrony	Ważność
	≥0,1 IU/ml (długoterminowo)	
wirus polio 1, 2, 3	≥8 (1/dil)	Ustalony korelat
PRP (H b)	≥0,15 µg/ml (krótkoterminowo) ≥1 µg/ml (długoterminowo)	Ustalony korelat
WZW B	≥10 IU/ml ≥100 IU/ml	Ustalony korelat
PT, FHA (krztusiec)	≥4-krotny wzrost miana przeciwciał z wartości początkowej po 3 dawce szczepionki	Zaakceptowany surogat

Skróty: Hib – inwazyjne zakażenie wywołane przez Haemophilus influenzae typu b; ELISA – test immunoenzymatyczny; FHA – hemaglutynina włókienkowa krztuśca; GMT – średnia geometryczna miana swoistych przeciwciał; PT – toksyna krztuśca; WZW B – wirusowe zapalenie wątroby typu B; PRP – Polyribosyl Ribitol Phosphate (ang. Polyribosyl Ribitol Phosphate); IU – jednostka międzynarodowa (j.m., ang. international unit)

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań randomizowanych za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełniania błędów systematycznych. Wynik przeprowadzonej oceny przedstawiono poniżej. Zdaniem analityków Agencji w przypadku braku zaślepienia badaczy i pacjentów ryzyko wpływu tego czynnika na wyniki badania jest istotne. Tym samym w odróżnieniu od informacji w AKL wnioskodawcy ryzyko w tym elemencie zmieniono na wysokie. W pozostałych elementach analitycy Agencji są zgodni z oceną wnioskodawcy.

Tabela 11. Ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane Collaboration przeprowadzona przez wnioskodawcę

Oceniany element	Ceyhan 2017	Kim 2017	Tregnagli 2011/2012
Metoda randomizacji	nieznane	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane	nieznane	nieznane
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie	wysokie	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	wysokie	niskie	wysokie
Niekompletne dane	nieznane	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędów	wysokie	wysokie	wysokie

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

- Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice kliniczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności klinicznej.
- Populacją były zdrowe noworodki (urodzone w terminie) z odpowiednią masą urodzeniową. W badaniach zwykle nie raportowano charakterystyki pacjentów. Wydaje się jednak, że największa różnica jeżeli chodzi o charakterystykę populacji może wynikać z faktu, że badania były przeprowadzane w różnych krajach, na różnych kontynentach. (...) Wydaje się, że różnice genetyczne (które są często zdeterminowane przez miejsce zamieszkania) mogą mieć wpływ na różnice w odpowiedzi immunologicznej na bodźce antygenowe [O'Connor 2019].
- Duży udział w heterogeniczności włączonych do analizy badań może mieć wykorzystana interwencja. Największe różnice pomiędzy badaniami mogą wynikać z faktu, że uwzględniono w nich dowolne szczepionki trzyskładnikowe. (...) Niejednokrotnie były również szczepionki pięcioskładnikowe oraz szczepionki pojedyncze uwzględnione w badaniach. Różnice w wynikach mogą również wynikać ze schematu podawanych dawek, najczęściej był to 2., 4. i 6. miesiąc, jednak pojawiał się także schemat 2., 3. i 4. miesiąc lub 3., 4. i 5. miesiąc.
- W zestawionych badaniach raportowano zwykle takie same punkty końcowe, z wyjątkiem wskaźników serokonwersji: zdarzało się, że w badaniach poziom przeciwciał anty-PT lub anty-FHA podawano nie jako 4-krotny wzrost lecz jako wyniki dla miana ≥4 EU/mL. (...) Punkty końcowe były również oceniane w tym samym czasie — punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniano miesiąc po ukończeniu szczepień pierwotnych lub miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej, natomiast zdarzenia niepożądane raportowano w ciągu 7 dni od podania którejkolwiek dawki.



- *Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice metodyczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności.*
- *Wszystkie badania włączone do analizy były niezaślepiene, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia zaślepienia. Większość z badań miała zaślepioną ocenę efektów. Włączono głównie prace z analizą typu non-inferiority. Nie zidentyfikowano zatem istotnych różnic w metodologii badań włączonych do analizy.*
- *Większość włączonych badań otrzymało nieznanne ryzyko błędu ponieważ najczęściej nie opisano metody randomizacji. Trudno jest zatem ocenić różnice w ryzyku błędu systematycznego pomiędzy badaniami.*
- *Najprawdopodobniej największy wpływ na heterogeniczność badań włączonych do niniejszego opracowania mają różnice w charakterystyce populacji oraz w dokładnym sposobie prze-prowadzania interwencji.*

#### **Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- badania RCT, w których szczepionkę Hexacima porównano ze szczepionkami 5w1 nie były przeprowadzone w populacji europejskiej; badania te przeprowadzono w Turcji, Korei, Peru/Meksyku oraz w Argentynie; cechy populacyjne mogą mieć wpływ na odpowiedź immunologiczną po podaniu szczepionki,
- tylko jedno badanie Tregnaghi 2011/2012 umożliwia porównanie immunogenności szczepionki Hexacima zarówno po 3 dawkach szczepienia podstawowego i po dawce przypominającej ze schematem szczepień zawierającym szczepionkę 5w1 + pojedyncza szczepionka WZW B; w pozostałych dwóch badaniach, w których komparatorem była szczepionka 5w1 + pojedyncza WZW B możliwe było porównanie immunogenności między badanymi szczepionkami wyłącznie po 3 dawkach szczepienia podstawowego,
- w badaniu obserwacyjnym Duszyński 2016/Duszyński 2019 oraz w analizie post-hoc Poolman 2001 nie sprecyzowano jaka szczepionka sześcioskładnikowa była stosowana, tym samym nie stanowią one wiarygodnego źródła do oceny wnioskowanego produktu i dlatego ich wyniki nie zostały przedstawione w AWA,
- włączone do AKL wnioskodawcy badania wtórne charakteryzują się pewnymi ograniczeniami metodologicznymi: w przeglądzie Bulik 2018 wyszukiwanie przeprowadzono tylko w jednej bazie danych (PubMed), a przeglądy McCormack 2013 i Syed 2019 został przeprowadzony tylko przez jednego autora. Ponadto autorzy żadnego z powyższych przeglądów nie nazywają swoich prac przeglądami systematycznymi. Tym samym wiarygodność powyższych przeglądów jest mniejsza niż przeglądów systematycznych spełniających wszystkie wymagane kryteria.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia syntezy wyników według wnioskodawcy:**

- *największym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest trudność porównania z właściwym komparatorem, którym jest szczepionka trzyskładnikowa stosowana w polskim PSO. Podkreślić należy, że brak możliwości porównania nie wynika z braku badań dla szczepionki Hexacima®, ale z braku w zasadzie jakichkolwiek dowodów naukowych dla komparatora;*
- *niewątpliwym ograniczeniem analizy jest również oparcie jej o surogatowe punkty końcowe (wyniki immunogenności), nie o wyniki rzeczywistej skuteczności klinicznej. Jednak badania skuteczności klinicznej, czyli zachorowalności, są bardzo trudne do przeprowadzenia oraz wymagają wielu lat obserwacji;*
- *dodatkowo przeprowadzenie porównania z komparatorem głównym możliwe było jedynie przez porównanie pośrednie, a więc wykorzystując komparator pośredni, którym w tym przypadku była szczepionka pięcioskładnikowa (również komparator w analizie). Porównanie pośrednie jest mniej wiarygodnym sposobem analizy niż porównanie bezpośrednie, jednak nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie bezpośrednie. Należy również dodać, że ograniczeniem może być brak dokładnie określonej technologii w kryteriach włączenia, jaka powinna być użyta w porównaniu pośrednim. Włączano badania z dowolną pięcioskładnikową szczepionką oraz dowolną szczepionką trzyskładnikową. W analizie wykorzystano badania dla szczepionek o takich samych składnikach DTaP-IPV-Hib, jednak mogły to być różne technologie.*

**Ograniczenia syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków:**

- nie przedstawiono szczegółowych danych oraz obliczeń, które wykorzystano do przeprowadzenia porównania pośredniego bezpieczeństwa szczepionki Hexacima oraz schematu szczepienia zawierającego pełnokomórkowy komponent krztuśca DTwP + IPV + Hib + WZW B. Tym samym nie można było zweryfikować wyników przedstawionych w AKL. Ponadto do porównania pośredniego przeprowadzonego przez szczepionkę 5w1 wykorzystano wyniki badań dla dwóch innych szczepionek 5w1, przez co wyniki dla szczepionki pięcioskładnikowej w obu uwzględnionych pracach mogą nie być porównywalne. Nie przedstawiono dyskusji czy takie porównanie było zasadne i w jakim stopniu jego wyniki mogą być niemiarodajne.

**4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

W poniższych rozdziałach wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubieniem.

**4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy****4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności****Porównanie szczepionki Hexacima ze schematem szczepienia DTwP + IPV + Hib + WZW B**

Odnalezione przez wnioskodawcę badania pierwotne nie pozwalają na przeprowadzenie porównania pośredniego skuteczności szczepionki Hexacima ze schematem szczepienia zawierającym szczepionkę 3w1 z pełnokomórkowym komponentem krztuśca (DTwP + IPV + Hib + WZW B).

Warto nadmienić, że analiza danych z dwóch odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych Mansour-Ghanaei 2016 i Zang 2011/2012/2014, w których porównano różne szczepionki z pełnokomórkowym (wP) i bezkomórkowym (aP) komponentem krztuśca nie umożliwiła wyciągnięcia jednoznacznych wniosków. Badania włączone do powyższych opracowań charakteryzowały się dużą heterogenicznością i nie wskazywały na wyraźną przewagę jednego typu szczepionki. Szczegóły można odnaleźć w AKL wnioskodawcy w rozdziale 8.5.

**Porównanie bezpośrednio szczepionki Hexacima ze szczepionką 5w1 DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim) w połączeniu ze szczepieniem przeciwko WZW B**

Metaanaliza danych z 3 badań wskazała na istotną statystycznie różnicę w zakresie szansy uzyskania poziomu przeciwciał anty-PRP-T  $\geq 0,15$   $\mu\text{g}/\text{m}$  (seroprotekcja przeciwko Hib) po szczepieniu pierwotnym na niekorzyść szczepionki Hexacima w porównaniu ze szczepionką 5w1 (Pentaxim) + pojedyncza szczepionka przeciwko WZW B (OR=0,35; 95%CI: 0,17; 0,73; p=0,01). Istotnej statystycznie różnicy nie osiągnięto dla miary bezwzględnej z uwagi na dużą heterogeniczność danych. W przypadku odsetków seroprotekcji/serokonwersji względem pozostałych składników szczepionki nie wykazano IS różnic między grupami po podaniu 3 dawek szczepienia podstawowego.

Seroprotekcję/serokonwersję po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki Hexacima i szczepionki 5w1 (Pentaxim) w połączeniu ze szczepieniem przeciw WZW B oceniano tylko w badaniu Tregnaghi 2012. Wśród wyników badania zidentyfikowano IS różnicę między grupami w zakresie poniższych punktów końcowych:

- wskaźnik seroprotekcji przeciwko tężcowi (anty-T  $> 1$  IU/ml) – wynik na korzyść szczepionki Hexacima (OR=3,91; 95%CI: 1,07; 14,19; p=0,04; RD=0,04; 95%CI: 0,00; 0,07; p=0,03);
- wskaźnik serokonwersji przeciwko hemaglutynine włóknikowej krztuśca (4-krotny wzrost anty-FHA 4) – na korzyść szczepionki 5w1 (Pentaxim) w połączeniu ze szczepieniem przeciwko WZW B (OR=0,48; 95%CI: 0,25; 0,94; p=0,03; RD=-0,06; 95%CI: -0,11; -0,01; p=0,03).

W przypadku odsetków seroprotekcji/serokonwersji względem pozostałych składników szczepionki nie wykazano IS różnic między grupami po podaniu dawki uzupełniającej w badaniu Tregnaghi 2012.

**Tabela 12. Ocena odpowiedzi immunologicznej po podaniu szczepionki Hexacima i szczepionki 5w1 (Pentaxim) w połączeniu ze szczepieniem przeciw WZW B – wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji**

Oceniany korelat	Badanie	Moment oceny	Hexacima n/N (%)	5w1 n/N (%)	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	Ceyhan 2017		144/145 (99,3%)	137/141 (97,2%)	4,20 (0,46; 38,09), p=0,20	0,02 (-0,01; 0,05), p=0,17

Oceniany korelat	Badanie	Moment oceny	Hexacima n/N (%)	5w1 n/N (%)	OR (95%CI)	RD (95%CI)	
Poziom przeciwciał przeciwko błonicy (anty-D) >0,01 IU/ml	Kim 2017	1 miesiąc od szczepienia podstawowego	132/132 (100,0%)	131/131 (100,0%)	n.e.	0,00 (-0,01; 0,01), p=1,00	
	Tregnaghi 2011		260/260 (100,0%)	270/271 (99,6%)	2,89 (0,12; 71,25), p=0,52	0,00 (-0,01; 0,01), p=1,00	
	Metaanaliza 2 badań OR I <sup>2</sup> =0%; 3 badań RD I <sup>2</sup> =14%					3,75 (0,61; 22,96) p=0,015	0,01 (-0,00; 0,02) p=0,15
	Tregnaghi 2012	1 miesiąc po dawce przypominającej	231/232 (99,6%)	226/226 (100,0%)	0,34 (0,01; 8,41) p=0,51	-0,00 (-0,02; 0,01) p=0,48	
Poziom przeciwciał przeciwko błonicy (anty-D) >0,1 IU/ml	Ceyhan 2017	1 miesiąc od szczepienia podstawowego	46/136 (33,8%)	61/138 (44,2%)	0,65 (0,40; 1,05), p=0,08	-0,10 (-0,22; 0,01) p=0,08	
	Kim 2017		130/132 (98,5%)	128/131 (97,7%)	1,52 (0,25; 9,27), p=0,65	0,01 (-0,03; 0,04) p=0,65	
	Tregnaghi 2011		167/260 (64,2%)	184/271 (67,9%)	0,85 (0,59; 1,22), p=0,37	-0,04 (-0,12; 0,04) p=0,37	
	Metaanaliza 3 badań; OR I <sup>2</sup> =0%; RD I <sup>2</sup> =80%					0,78 (0,59; 1,04) p=0,10	-0,04 (-0,13; 0,06) p=0,45
	Tregnaghi 2012	1 miesiąc po dawce przypominającej	223/232 (96,1%)	219/226 (96,9%)	0,79 (0,29; 2,16), p=0,65	-0,01 (-0,04; 0,03), p=0,65	
Poziom przeciwciał przeciwko tężcowi (anty-T) >0,1 IU/ml	Ceyhan 2017	1 miesiąc od szczepienia podstawowego	136/136 (100,0%)	137/139 (98,6%)	4,96 (0,24; 104,35), p=0,30	0,01 (-0,01; 0,04) p=0,24	
	Kim 2017		131/132 (99,2%)	131/131 (100,0%)	0,33 (0,01; 8,26), p=0,50	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,47	
	Tregnaghi 2011		260/260 (100,0%)	271/271 (100,0%)	n.e.	0,00 (-0,01; 0,01)* p=1,00	
	Metaanaliza 2 badań OR I <sup>2</sup> =30%; 3 badań RD I <sup>2</sup> =b.d.					1,49 (0,25; 9,00) p=0,66	0,00 (-0,68; 0,75) p=0,92*
	Tregnaghi 2012	1 miesiąc po dawce przypominającej	232/232 (100,0%)	226/226 (100,0%)	n.e.	0,00 (-0,01; 0,01) p=1,00	
Poziom przeciwciał przeciwko tężcowi (anty-T) >1 IU/ml	Ceyhan 2017	1 miesiąc od szczepienia podstawowego	59/136 (43,4%)	45/139 (32,4%)	1,60 (0,98; 2,62), p=0,06	0,11 (-0,00; 0,22), p=0,06	
	Tregnaghi 2011		221/260 (85,0%)	227/271 (83,8%)	1,10 (0,69; 1,76), p=0,70	0,01 (-0,05; 0,07), p=0,69	
	Metaanaliza 2 badań; OR I <sup>2</sup> =15%; RD I <sup>2</sup> =57%					1,13 (0,94; 1,84) p=0,11	0,05 (-0,05; 0,15) p=0,31
	Tregnaghi 2012	1 miesiąc po dawce przypominającej	229/232 (98,7%)	215/226 (95,1%)	<b>3,91 (1,07; 14,19), p=0,04</b>	<b>0,04 (0,00; 0,07), p=0,03</b>	
Poziom przeciwciał przeciwko Hib (anty-PRP-T) ≥0,15 µg/ml	Ceyhan 2017	1 miesiąc od szczepienia podstawowego	127/140 (90,7%)	135/138 (97,8%)	<b>0,22 (0,06; 0,78), p=0,02</b>	<b>-0,07 (-0,13; -0,02), p=0,01</b>	
	Kim 2017		132/132 (100,0%)	131/131 (100,0%)	n.e.	0,00 (-0,01; 0,01), p=1,00	
	Tregnaghi 2011		246/260 (94,6%)	264/271 (97,4%)	0,47 (0,18; 1,17), p=0,11	-0,03 (-0,06; 0,01), p=0,10	
	Metaanaliza 2 badań OR I <sup>2</sup> =0%; 3 badań RD I <sup>2</sup> =90%					<b>0,35 (0,17; 0,73) p=0,01</b>	-0,03 (-0,09; 0,03) p=0,31
	Tregnaghi 2012	1 miesiąc po dawce przypominającej	232/232 (100,0%)	226/226 (100,0%)	n.e.	0,00 (-0,01; 0,01), p=1,00	
Poziom przeciwciał przeciwko Hib (anty-PRP-T) ≥1 µg/ml	Ceyhan 2017	1 miesiąc od szczepienia podstawowego	102/140 (72,9%)	106/138 (76,8%)	0,81 (0,47; 1,39), p=0,45	-0,04 (-0,14; 0,06), p=0,45	
	Kim 2017		115/132 (87,1%)	127/131 (96,9%)	<b>0,21 (0,07; 0,65), p=0,01</b>	<b>-0,10 (-0,16; -0,03), p&lt;0,01</b>	

Oceniany korelat	Badanie	Moment oceny	Hexacima n/N (%)	5w1 n/N (%)	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	Tregnaghi 2011		197/232 (84,9%)	189/226 (83,6%)	1,10 (0,67; 1,82), p=0,71	0,01 (-0,05; 0,08), p=0,71
	Metaanaliza 3 badań; OR I <sup>2</sup> =71%; RD I <sup>2</sup> =66%				0,68 (0,33; 1,39) p=0,29	-0,04 (-0,12; 0,03) p=0,27
	Tregnaghi 2012	1 miesiąc po dawce przypominającej	229/232 (98,7%)	225/226 (99,6%)	0,34 (0,04; 3,29), p=0,35	-0,01 (-0,03; 0,01), p=0,32
Poziom przeciwciał przeciwko WZW typu B (anty-HBs) ≥10 mIU/ml	Ceyhan 2017	1 miesiąc od szczepienia podstawowego	126/134 (94,0%)	123/128 (96,1%)	0,64 (0,20; 2,01), p=0,45	-0,02 (-0,07; 0,03), p=0,44
	Kim 2017		129/132 (97,7%)	127/131 (96,9%)	1,35 (0,30; 6,17), p=0,70	0,01 (-0,03; 0,05), p=0,69
	Tregnaghi 2011		258/260 (99,2%)	271/271 (100,0%)	0,19 (0,01; 3,99), p=0,29	-0,01 (-0,02; 0,01), p=0,24
	Metaanaliza 3 badań; OR I <sup>2</sup> =0%; RD I <sup>2</sup> =0%				0,71 (0,31; 1,66) p=0,43	-0,01 (-0,02; 0,01) p=0,43
Poziom przeciwciał przeciwko wirusowi polio typu 1 (anty-polio typ 1) ≥8 1/dil	Ceyhan 2017	1 miesiąc od szczepienia podstawowego	130/133 (97,7%)	138/141 (97,9%)	0,94 (0,19; 4,75), p=0,94	-0,00 (-0,04; 0,03), p=0,94
	Kim 2017		132/132 (100,0%)	131/131 (100,0%)	n.e.	0,00 (-0,01; 0,01), p=1,00
	Tregnaghi 2011		260/260 (100,0%)	271/271 (100,0%)	n.e.	0,00 (-0,01; 0,01), p=1,00
	Metaanaliza 3 badań; RD I <sup>2</sup> =0%				-	-0,00 (-0,01; 0,01), p=0,95
	Tregnaghi 2012	1 miesiąc po dawce przypominającej	232/232 (100,0%)	226/226 (100,0%)	n.e.	0,00 (-0,01; 0,01), p=1,00
Poziom przeciwciał przeciwko wirusowi polio typu 2 (anty-polio typ 2) ≥8 1/dil	Ceyhan 2017	1 miesiąc od szczepienia podstawowego	126/133 (94,7%)	126/134 (94,0%)	1,14 (0,40; 3,25), p=0,80	0,01 (-0,05; 0,06), p=0,80
	Kim 2017		132/132 (100,0%)	131/131 (100,0%)	n.e.	0,00 (-0,01; 0,01), p=1,00
	Tregnaghi 2011		260/260 (100,0%)	271/271 (100,0%)	n.e.	0,00 (-0,01; 0,01), p=1,00
	Metaanaliza 3 badań; RD I <sup>2</sup> =0%				-	0,00 (-0,01; 0,02), p=0,81
	Tregnaghi 2012	1 miesiąc po dawce przypominającej	232/232 (100,0%)	226/226 (100,0%)	n.e.	0,00 (-0,01; 0,01), p=1,00
Poziom przeciwciał przeciwko wirusowi polio typu 3 (anty-polio typ 3) ≥8 1/dil	Ceyhan 2017	1 miesiąc od szczepienia podstawowego	141/145 (97,2%)	141/141 (100,0%)	0,11 (0,01; 2,08), p=0,14	-0,03 (-0,06; 0,00), p=0,069
	Kim 2017		132/132 (100,0%)	131/131 (100,0%)	n.e.	0,00 (-0,01; 0,01), p=1,00
	Tregnaghi 2011		260/260 (100,0%)	271/271 (100,0%)	n.e.	0,00 (-0,01; 0,01), p=1,00
	Metaanaliza 3 badań; RD I <sup>2</sup> =69%				-	-0,01 (-0,02; 0,01)
	Tregnaghi 2012	1 miesiąc po dawce przypominającej	232/232 (100,0%)	226/226 (100,0%)	n.e.	0,00 (-0,01; 0,01), p=1,00
4-krotny wzrost miana przeciwciał przeciwko toksynie krztuśca (anty-PT)	Ceyhan 2017	1 miesiąc od szczepienia podstawowego	117/125 (93,6%)	131/139 (94,2%)	0,89 (0,32; 2,46), p=0,83	-0,01 (-0,06; 0,05), p=0,83
	Kim 2017		125/132 (94,7%)	122/131 (93,1%)	1,32 (0,48; 3,65), p=0,60	0,02 (-0,04; 0,07), p=0,59
	Tregnaghi 2011		239/260 (91,9%)	252/271 (93,0%)	0,86 (0,45; 1,64), p=0,64	-0,01 (-0,06; 0,03), p=0,64

Oceniany korelat	Badanie	Moment oceny	Hexacima n/N (%)	5w1 n/N (%)	OR (95%CI)	RD (95%CI)
	Metaanaliza 3 badań; OR I <sup>2</sup> =0%; RD I <sup>2</sup> =0%				0,95 (0,59; 1,54) p=0,84	-0,00 (-0,03; 0,03) p=0,84
	Tregnaghi 2012	1 miesiąc po dawce przypominającej	222/232 (95,7%)	216/226 (95,6%)	1,03 (0,42; 2,52), p=0,95	0,00 (-0,04; 0,04), p=0,95
4-krotny wzrost miana przeciwciał przeciwko hemaglutyninie włóknikowej krztuśca (anty-FHA)	Ceyhan 2017	1 miesiąc od szczepienia podstawowego	104/127 (81,9%)	113/136 (83,1%)	0,92 (0,49; 1,74), p=0,80	-0,01 (-0,10; 0,08), p=0,80
	Kim 2017		121/132 (91,7%)	117/131 (89,3%)	1,32 (0,57; 3,02), p=0,52	0,02 (-0,05; 0,09), p=0,52
	Tregnaghi 2011		242/260 (93,1%)	244/271 (90,0%)	1,49 (0,80; 2,77), p=0,21	0,03 (-0,02; 0,08), p=0,21
	Metaanaliza 3 badań; OR I <sup>2</sup> =0%; RD I <sup>2</sup> =0%				1,21 (0,82; 1,78) p=0,34	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,34
	Tregnaghi 2012	1 miesiąc po dawce przypominającej	204/232 (87,9%)	212/226 (93,8%)	<b>0,48 (0,25; 0,94), p=0,03</b>	<b>-0,06 (-0,11; -0,01), p=0,03</b>

\*oszacowanie analityków Agencji (brak w AKL wnioskodawcy)

Skróty: n.e. – nie do oszacowania (ang. not estimable), OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również średnie geometryczne stężenia swoistych przeciwciał (GMC) lub średnie geometryczne mian swoistych przeciwciał (GMT) dla poszczególnych składników szczepionek po podaniu szczepionki Hexacima oraz szczepionki 5w1 w połączeniu ze szczepieniem przeciw WZW B. Ze względu na trudności nie przeprowadzono analizy ilościowej danych.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Porównanie szczepionki Hexacima ze schematem szczepienia DTwP + IPV + Hib + WZW B

W AKL wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie bezpieczeństwa szczepionki Hexacima ze schematem szczepienia zawierającym szczepionkę 3w1 z pełnokomórkowym komponentem krztuśca DTwP + IPV + Hib + WZW B. Do przeprowadzenia porównania wykorzystano badania Macias 2012 i Nolan 2001. Porównano częstość występowania zaczerwienienia i obrzęku w miejscu podania oraz gorączki.

W zakresie występowania gorączki wykazano zarówno istotnie statystycznie mniejszą szansę jak i mniejsze ryzyko bezwzględne wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego po podaniu szczepionki Hexacima w porównaniu ze szczepieniem DTwP + IPV + Hib + WZW B. W przypadku częstości występowania zaczerwienienia w miejscu podania i obrzęku w miejscu podania wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko bezwzględne wystąpienia tych zdarzeń podczas stosowania szczepionki Hexacima w porównaniu ze szczepieniem DTwP + IPV + Hib + WZW B. Jednakże parametr względny OR nie uzyskał istotności statystycznej dla obu tych zdarzeń. Szczegóły przedstawiono poniżej.

Należy podkreślić, że wnioskodawca nie przedstawił danych które wykorzystał na poszczególnych etapach przeprowadzania porównania pośredniego, stąd weryfikacja poniższych wyników nie była możliwa.

**Tabela 13. Porównanie pośrednie bezpieczeństwa szczepionki Hexacima i schematu szczepienia DTwP + IPV + Hib + WZW B**

Zdarzenie niepożądane	Wyniki porównania pośredniego Hexacima vs DTwP + IPV + Hib + WZW B	
	OR (95%CI)	RD (95%CI)
Zaczerwienienie w miejscu podania	0,90 (0,55; 1,47)	<b>-0,07 (-0,13; -0,00)</b>
Obrzęk w miejscu podania	0,78 (0,47; 1,30)	<b>-0,15 (-0,22; -0,08)</b>
Gorączka	<b>0,24 (0,15; 0,39)</b>	<b>-0,17 (-0,24; -0,09)</b>

Skróty: CI – przedział ufności; DTwP – szczepionka trzyskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (pełnokomórkowy składnik); WZW B – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – Haemophilus influenzae typu b; IPV – poliomyelitis; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka

Warto nadmienić, że analiza danych z dwóch odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych Patterson 2018 i Zang 2014, w których porównano różne szczepionki z pełnokomórkowym (wP) i bezkomórkowym (aP) komponentem krztuśca wskazała na wyraźnie lepszy profil bezpieczeństwa szczepionki z bezkomórkowym komponentem krztuśca. Szczepionki z bezkomórkowym komponentem krztuśca cechowały się

istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia znacznej większości raportowanych zdarzeń niepożądanych. Szczegóły można odnaleźć w AKL wnioskodawcy w rozdziale 9.7.

### Porównanie bezpośrednio szczepionki Hexacima ze szczepionką 5w1 DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim) w połączeniu ze szczepieniem przeciwko WZW B

Wyniki dwóch badań Ceyhan 2017 i Tregnaghi 2011 oraz ich metaanalizy wskazały na istotnie statystycznie większą o 59% szansę wystąpienia ciężkich reakcji ogólnoustrojowych podczas stosowania szczepionki Hexacima w porównaniu z szczepionką 5w1 + pojedyncza przeciwko WZW B. Ponadto metaanaliza dwóch badań (Kim 2017, Tregnaghi 2011) wskazała na istotnie statystycznie większą o 51% szansę wystąpienia reakcji w miejscu podania podczas stosowania szczepionki Hexacima w porównaniu z szczepionką 5w1 + pojedyncza przeciwko WZW B, a w badaniu Tregnaghi 2011 wykazano ponadto istotnie statystycznie większą o 158% szansę wystąpienia ostrego odczynu poszczepiennego podczas stosowania szczepionki Hexacima.

**Tabela 14. Ocena bezpieczeństwa szczepionki Hexacima w porównaniu ze szczepionką 5w1 (Pentaxim) + szczepienie przeciw WZW B – zdarzenia niepożądane**

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Horyzont oceny	Hexacima n/N (%)	5w1 n/N (%)	OR (95%CI)	RD (95%CI)
Dowolne zdarzenie niepożądane	Tregnaghi 2011	od 1. do 6. wizyty u lekarza	305/311 (98,1%)	307/312 (98,4%)	0,83 (0,25; 2,74), p=0,76	-0,00 (-0,02; 0,02), p=0,76
Reakcje ogólnoustrojowe	Ceyhan 2017	7 dni od szczepienia pierwotnego	125/153 (81,7%)	116/152 (76,3%)	1,39 (0,80; 2,41), p=0,25	0,05 (-0,04; 0,15), p=0,25
	Tregnaghi 2011	7 dni od podania	287/311 (92,3%)	285/312 (91,3%)	1,13 (0,64; 2,01), p=0,67	0,01 (-0,03; 0,05), p=0,67
	Metaanaliza 2 badań; OR I <sup>2</sup> =0%; RD I <sup>2</sup> =0%				1,26 (0,84; 1,87) p=0,26	0,02 (-0,02; 0,07) p=0,26
Ciężkie reakcje ogólnoustrojowe	Ceyhan 2017	7 dni od szczepień pierwotnych	56/153 (36,6%)	37/152 (24,3%)	<b>1,79 (1,09; 2,94), p=0,02</b>	<b>0,12 (0,02; 0,23), p=0,02</b>
	Tregnaghi 2011	od 1. do 6. wizyty u lekarza	125/311 (40,2%)	96/312 (30,8%)	<b>1,51 (1,09; 2,10), p=0,01</b>	<b>0,09 (0,02; 0,17), p=0,01</b>
	Metaanaliza 2 badań; OR I <sup>2</sup> =0%; RD I <sup>2</sup> =0%				<b>1,59 (1,21; 2,10) p&lt;0,01</b>	<b>0,10 (0,04; 0,16) p&lt;0,01</b>
Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane	Kim 2017	7 dni od podania	111/149 (74,5%)	107/155 (69,0%)	1,31 (0,79; 2,16), p=0,29	0,05 (-0,05; 0,16), p=0,29
	Tregnaghi 2011	od 1. do 6. wizyty u lekarza	295/311 (94,9%)	297/312 (95,2%)	0,93 (0,45; 1,92), p=0,85	-0,00 (-0,04; 0,03), p=0,85
	Metaanaliza 2 badań; OR I <sup>2</sup> =0%; RD I <sup>2</sup> =43%				1,17 (0,78; 1,77) p=0,45	0,02 (-0,02; 0,06) p=0,45
Reakcje w miejscu podania	Kim 2017	7 dni od podania	115/149 (77,2%)	114/155 (73,5%)	1,22 (0,72; 2,05), p=0,46	0,04 (-0,06; 0,13), p=0,46
	Tregnaghi 2011	7 dni od podania	280/311 (90,0%)	260/312 (83,3%)	<b>1,81 (1,12; 2,91), p=0,01</b>	<b>0,07 (0,01; 0,12), p=0,01</b>
	Metaanaliza 2 badań; OR I <sup>2</sup> =17%; RD I <sup>2</sup> =0%				<b>1,51 (1,07; 2,15) p=0,02</b>	<b>0,06 (0,01; 0,10) p=0,02</b>
Dowolne ciężkie zdarzenia niepożądana	Ceyhan 2017	brak informacji	2/153 (1,3%)	3/152 (2,0%)	0,66 (0,11; 3,99), p=0,65	-0,01 (-0,04; 0,02), 0,6468
	Kim 2017	brak informacji	24/149 (16,1%)	19/155 (12,3%)	1,37 (0,72; 2,63), p=0,34	0,04 (-0,04; 0,12), p=0,34
	Tregnaghi 2011	brak informacji	19/311 (6,1%)	22/312 (7,1%)	0,86 (0,45; 1,62), p=0,64	-0,01 (-0,05; 0,03), p=0,64
	Metaanaliza 3 badań; OR I <sup>2</sup> =0%; RD I <sup>2</sup> =0%				1,05 (0,68; 1,62) p=0,83	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,83
Ostry odczyn poszczepienny	Tregnaghi 2011	od 1. do 6. wizyty u lekarza	109/311 (35,0%)	54/312 (17,3%)	<b>2,58 (1,77; 3,75), p&lt;0,01</b>	<b>0,18 (0,11; 0,25), p&lt;0,01</b>

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

#### **Porównanie szczepionki Hexacima ze szczepionką 4w1 (DTaP-IPV lub DTPa-IPV) w połączeniu z oddzielnymi szczepieniami przeciwko WZW B oraz Haemophilus influenzae typ b (Hib)**

Odnalezione przez wnioskodawcę przeglądy systematyczne dla szczepionki Hexacima McCormack 2013 i Syed 2019 wskazują, że wnioskowana interwencja nie była porównana ze szczepionkami 4w1 zawierającymi bezkomórkowy komponent krztuśca (DTaP-IPV lub DTPa-IPV), a jedynie ze szczepionkami 4w1 zawierającymi pełnokomórkowy komponent krztuśca (DTwP/Hib). Tym samym na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę nie można dokonać porównania szczepionki Hexacima ze stosowanymi w Polsce szczepionkami 4w1 DTaP-IPV lub DTPa-IPV.

#### **Porównanie szczepionki Hexacima ze szczepionką 6w1 Infanrix Hexa**

W wyniku przesłania do wnioskodawcy pisma w sprawie niespełnienia minimalnych wymagań Agencja otrzymała od wnioskodawcy dane stanowiące wynik przeglądu systematycznego nakierowanego na odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych dotyczących porównania szczepionki Hexacima i drugiej dostępnej w Polsce szczepionki 6w1 czyli Infanrix Hexa. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania wnioskodawca odnalazł 7 opracowań wtórnych oraz 6 badań pierwotnych. Poniżej opisano wyniki 3 najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych (Bulik 2018, Chiappini 2019 i Syed 2019) przedstawiających wyniki porównania szczepionek sześciowalentnych, w tym ocenianego produktu Hexacima (inna nazwa handlowa Hexyon) z inną szczepionką 6w1 (DTPa-HBV-IPV/Hib) Infanrix Hexa. Jakość przeglądów Syed 2019 i Bulik 2018 została oceniona przez wnioskodawcę za pomocą skali AMSTAR 2 jako krytycznie niska. Jakość przeglądu Chiappini 2019 nie została oceniona.

#### **Syed 2019**

Publikacja Syed 2019 przedstawia m.in. wyniki 6 międzynarodowych randomizowanych badań (Prymula 2018, Lopez 2017, Vesikari 2017, Lanata 2012, Kosalaraksa 2011, Becerra 2012) porównujących immunogenność szczepionek Hexyon i Infanrix Hexa wśród dzieci do 2 roku życia, które nie otrzymały żadnych innych szczepionek przed podaniem badanej szczepionki.

Zdaniem autora publikacji, po 3-dawkowej serii szczepień pierwotnych skuteczność szczepionki Hexyon nie była gorsza od skuteczności Infanrix Hexa w odniesieniu do odsetka seroprotekcji lub odsetka odpowiedzi na szczepionkę względem wszystkich składowych antygenów (anty-PT, anty-FHA, anty-Hib, anty-HB) oraz pod względem odsetka seroprotekcji dla anty-D.

Po 2-dawkowej serii szczepień pierwotnych wyniki szczepionki Hexyon nie były gorsze od wyników szczepionki Infanrix Hexa pod względem wskaźników seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepionkę mierzonych ilością przeciwciał anty-D, anty-T, anty-PT, anty-FHA, anty-IPV3, anty-HB i anty-Hib. Natomiast nie zostały spełnione kryteria równoważności dla wskaźnika przeciwciał dwóch typów wirusa polio (anty-IPV1 i anty-IPV2).

Częstość uzyskiwania poziomów przeciwciał świadczących o odpowiedzi długoterminowej (ang. long-term protective threshold, LTPT) po standardowym szczepieniu podstawowym (dawki w 2, 4 i 6 msc. życia dziecka) w grupie Hexyon wynosiła 58–76% (w porównaniu do 56–75% w przypadku preparatu Infanrix Hexa) dla anty-D, 99–100% (vs 100%) dla anty-T, 92–99% (vs 99–100%) dla anty-HB i 78-93% (vs. 71–91%) dla anty-Hib. Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic między szczepionkami Hexyon i Infanrix Hexa we wskaźnikach seroprotekcji przed szczepieniem przypominającym u niemowląt szczepionych pierwotnie w 2., 4. i 6. miesiącu.

Dawka przypominająca szczepionki Hexyon była związana z wysokim odsetkiem seroprotekcji, serokonwersji i odpowiedzi na szczepionkę, niezależnie od tego czy w podstawowym szczepieniu użyto Hexyon czy Infanrix Hexa co wskazuje, że obie szczepionki mogą być stosowane zamiennie w ramach dawki przypominającej.

#### **Bulik 2018**

Autorzy przeglądu systematycznego Bulik 2018 przedstawili wyniki 15 badań randomizowanych porównujących bezpieczeństwo trzech szczepionek sześciowalentnych DTPa-HBV-IPV/Hib (Hexaxim (Hexacima), Hexavac, i Infanrix Hexa) opublikowanych między 2010 a 2016 r. Łącznie do badań z okresu styczeń 2000 r. – listopad 2016 r. włączono 6618 dzieci między 2 a 24 miesiącem życia, z których 5222 otrzymało Infanrix Hexa, 271 Hexaxim, 472 Hexavac, a 653 DTPa5-HBV-IPV-Hib.

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. W przypadku stosowania szczepionki sześciowalentnej razem z innymi szczepionkami odnotowano łącznie 108

ciężkich zdarzeń niepożądanych, z których 4 zostały uznane przez badaczy za związane przyczynowo ze szczepieniem. W badaniach nie odnotowano zdarzeń zakończonych zgonem. Do najczęściej występujących łagodnych zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem należały reakcje miejscowe, które utrzymywały się do 4–7 dni obserwacji.

Wyniki bezpośredniego porównania produktu Hexacima (Hexaxim) ze szczepionką Infanrix Hexa przedstawiono na podstawie badania Vesikari 2017. W obu grupach podawano jednocześnie szczepionkę przeciwko pneumokokom Prevenar13. W badaniu tym wykazano, że częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna między grupami (15 uczestników w każdej grupie), a tylko jedno (pokrzywka w dniu trzeciego szczepienia) uznano za związane ze szczepieniem. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była również podobna w obu grupach: 17,7% (grupa Hexacima) i 20,7% (grupa Infanrix Hexa) uczestników zgłosiło co najmniej 1 zdarzenie związane ze szczepieniem w ciągu 30 dni po szczepieniu. Mniej niż 2% zakwalifikowano jako zdarzenia niepożądane stopnia 3 związane ze szczepieniem.

### **Chiappini 2019**

W przeglądzie systematycznym Chiappini 2019 (przeszukiwany okres od 01.01.2008 r. do 30.06.2019 r.) opisano wyniki prospektywnych i retrospektywnych badań przedstawiających skuteczność i bezpieczeństwo sześciowalentnych szczepionek DTPa-HBV-IPV/Hib u przedwcześnie urodzonych niemowląt. Spośród odnalezionych 16 badań w pięciu przedstawiono wyniki skuteczności, a w 13 wyniki bezpieczeństwa szczepionek.

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 niepożadanymi 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.

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

#### **Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL**

W badaniach klinicznych z udziałem osób, które otrzymały szczepionkę Hexacima najczęściej zgłaszane reakcje obejmowały: ból w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, płacz i rumień w miejscu wstrzyknięcia. Po podaniu pierwszej dawki obserwowano nieco większą spodziewaną reaktogenność niż po kolejnych dawkach szczepionki. Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Hexacima u dzieci w wieku powyżej 24 miesięcy nie było oceniane w badaniach klinicznych.

W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie profilu bezpieczeństwa. Częstość występowania działań niepożądanych jest określona w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ). W ChPL wskazano, że w przypadku działań niepożądanych o częstości nieznannej nie może być ona określona na podstawie dostępnych danych.



**Tabela 15. Częstość występowania działań niepożądanych trakcie stosowania szczepionki Hexacima**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często	Reakcja nadwrażliwości
	Rzadko	Reakcja anafilaktyczna*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Jadłowstręt (utrata apetytu)
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Placz, senność
	Często	Nietypowy płacz (długotrwały płacz)
	Rzadko	Drgawki z lub bez gorączki *
	Bardzo rzadko	Reakcje hipotoniczne lub epizody hipotensyjno-hiporeaktywne (HHE)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty
	Często	Biegunka
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia Drażliwość Gorączka ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ )
	Często	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Guzek w miejscu wstrzyknięcia Wysoka gorączka ( $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$ )
	Rzadko	Rozległy obrzęk kończyny†

\* Działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych

Źródło: ChPL Hexacima

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

- Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym  $\leq 28$ . tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.
- Ze względu na długi okres inkubacji wzw B, w chwili podawania szczepionki istnieje możliwość wystąpienia nierozpoznanego zakażenia wzw B. W takim przypadku szczepionka może nie zapobiec zakażeniu wzw B.
- Szczepionka Hexacima nie chroni przed chorobami zakaźnymi wywołanymi przez serotypy inne niż Haemophilus influenzae typ b ani przed zapaleniami opon mózgowo-rdzeniowych wywołanymi przez inne drobnoustroje.
- Dzieci zaszczepione, u których w wywiadzie stwierdzono drgawki gorączkowe, powinny być uważnie monitorowane, ponieważ takie działania niepożądane mogą wystąpić w ciągu 2 do 3 dni po szczepieniu.
- Nie ma danych na temat stosowania szczepionki u przedwcześnie urodzonych niemowląt. Jednakże w takim przypadku odpowiedź immunologiczna może być słabsza, a stopień ochrony klinicznej pozostaje nieznanym.
- U osób z przewlekłą niewydolnością nerek obserwowano osłabienie odpowiedzi na szczepionkę przeciw wzw B i należy rozważyć podanie dodatkowych dawek szczepionki przeciw wzw B w zależności od poziomu przeciwciał przeciw antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBsAg).

#### Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Na stronach internetowych URPL oraz EMA nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji. Ponadto nie odnaleziono szczepionki Hexacima na liście szczepionek dopuszczonych do stosowania w Stanach Zjednoczonych.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania 6-składnikowej szczepionki skojarzonej Hexacima w porównaniu z aktualnie stosowanymi w Programie Szczepień Ochronnych szczepionkami (komparator główny) podawanymi osobno:

szczepionka trzyskładnikowa DTaP lub DTwP podawana podczas jednej wizyty z pojedynczymi szczepionkami Hib, WZW B oraz IPV i w porównaniu ze szczepionką pięcioskładnikową wraz z pojedynczą szczepionką uzupełniającą schemat (komparator dodatkowy). Populację wnioskowaną stanowiły dzieci w wieku od 6 tygodnia życia.

Z uwagi na brak od dłuższego czasu na polskim rynku szczepionki błonniczo-tężcowo-krztuścowej z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP lub DTPa) w ocenie analityków Agencji nie stanowi ona właściwego komparatora dla wnioskowanej interwencji. Tym samym w populacji dzieci z grup ryzyka komparatorem powinna być szczepionka DTaP-IPV lub DTPa-IPV oraz szczepionki 5w1 lub 6w1. Ponadto z uwagi na kupowanie przez znaczną część rodziców szczepionek 6w1 z własnych środków (wg danych NIK nawet 66% rodziców szczepi dzieci szczepionkami wysokoskojarzonymi zakupionymi z własnych środków), inne szczepionki 6w1 dostępne na rynku polskim, czyli Infanrix Hexa, powinny stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji w populacji ogólnej.

Odnalezione przez wnioskodawcę badania nie umożliwiały przeprowadzenia porównania skuteczności szczepionki Hexacima oraz schematu DTwP + IPV + Hib + WZW B. Natomiast przeprowadzone porównanie pośrednie bezpieczeństwa, z użyciem 1 badania szczepionki Hexacima i jednego badania dla schematu z DTwP, wskazało na istotnie statystycznie mniejszą o 76% szansę jak i mniejsze o 17% ryzyko bezwzględne wystąpienia gorączki, po podaniu szczepionki Hexacima w porównaniu ze szczepieniem DTwP + IPV + Hib + WZW B. W przypadku częstości występowania zaczerwienienia w miejscu podania i obrzęku w miejscu podania wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko bezwzględne (ale nie iloraz szans) wystąpienia tych zdarzeń podczas stosowania szczepionki Hexacima, odpowiednio o 7% i 15%. Wnioskodawca nie przedstawił danych, które wykorzystał na poszczególnych etapach przeprowadzania porównania pośredniego, stąd weryfikacja powyższych wyników nie była możliwa. Ponadto do porównania pośredniego przeprowadzonego przez szczepionkę 5w1 wykorzystano wyniki badań dla dwóch innych szczepionek 5w1, przez co wyniki dla szczepionki pięcioskładnikowej w obu uwzględnionych pracach mogą nie być porównywalne. Nie przedstawiono dyskusji czy takie porównanie było zasadne i w jakim stopniu jego wyniki mogą być niemiarodajne.

Do porównania szczepionki Hexacima ze schematem szczepienia zawierającym szczepionkę 5w1 oraz pojedynczą szczepionką przeciwko WZW B wykorzystano 3 randomizowane badania kliniczne. Komparatorem we wszystkich badaniach była szczepionka DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim). Badania w ocenie analityków Agencji cechowały się wysokim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego z uwagi na brak zaślepienia badaczy i pacjentów w każdym z badań oraz brak zaślepienia oceny efektów w 2 z 3 badań.

Metaanaliza danych z 3 badań wskazała na istotnie statystycznie mniejszą szansę uzyskania seroprotekcji przeciwko Hib 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym szczepionką Hexacima w porównaniu ze szczepionką 5w1 (Pentaxim) + pojedyncza szczepionka przeciwko WZW B (OR=0,35; p=0,01). Istotnej statystycznie różnicy nie osiągnięto dla miary bezwzględnej z uwagi na dużą heterogeniczność danych. W przypadku odsetków seroprotekcji/serokonwersji względem pozostałych składników szczepionki nie wykazano IS różnic między grupami 1 miesiąc po podaniu 3 dawek szczepienia podstawowego.

Seroprotekcję/serokonwersję 1 miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki Hexacima i szczepionki 5w1 (Pentaxim) w połączeniu ze szczepieniem przeciw WZW B oceniano tylko w badaniu Tregnaghi 2012. Wśród wyników badania zidentyfikowano IS różnicę między grupami w zakresie poniższych punktów końcowych:

- wskaźnik seroprotekcji przeciwko tężcowi (anty-T >1 IU/ml) – wynik na korzyść szczepionki Hexacima (OR=3,91; p=0,04; RD=0,04; p=0,03);
- wskaźnik serokonwersji przeciwko hemaglutynine włóknikowej krztuśca (4-krotny wzrost anty-FHA 4) – na korzyść szczepionki 5w1 (Pentaxim) w połączeniu ze szczepieniem przeciwko WZW B (OR=0,48; p=0,03; RD=-0,06; p=0,03).

W przypadku odsetków seroprotekcji/serokonwersji względem pozostałych składników szczepionki nie wykazano IS różnic między grupami po podaniu dawki uzupełniającej w badaniu Tregnaghi 2012.

Powyższe wyniki dotyczą okresu 1 miesiąc po podaniu schematu podstawowego szczepień lub 1 miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej. Brak jest wyników co do długookresowego utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu szczepionką Hexacima.

W zakresie porównania bezpieczeństwa wyniki dwóch badań RCT oraz ich metaanalizy wskazały na istotnie statystycznie większą o 59% szansę wystąpienia ciężkich reakcji ogólnoustrojowych podczas stosowania szczepionki Hexacima w porównaniu z szczepionką 5w1 + pojedyncza przeciwko WZW B. Ponadto metaanaliza dwóch badań wskazała na istotnie statystycznie większą o 51% szansę wystąpienia reakcji w miejscu podania podczas stosowania szczepionki Hexacima w porównaniu z szczepionką 5w1 + pojedyncza przeciwko WZW B, a badaniu Tregnaghi 2012 wykazano ponadto istotnie statystycznie większą o 158% szansę wystąpienia ostrego odczynu poszczepiennego podczas stosowania szczepionki Hexacima.

Odnalezione przez wnioskodawcę przeglądy systematyczne dla szczepionki Hexacima McCormack 2013 i Syed 2019 wskazują, że wnioskowana interwencja nie była porównana ze szczepionkami 4w1 zawierającymi bezkomórkowy komponent krztuśca (DTaP-IPV lub DTPa-IPV), a jedynie ze szczepionkami 4w1 zawierającymi pełnokomórkowy komponent krztuśca (DTwP/Hib). Tym samym na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę nie można dokonać porównania szczepionki Hexacima ze stosowanymi w Polsce szczepionkami 4w1 DTaP-IPV lub DTPa-IPV.

Natomiast najnowsze przeglądy systematyczne dotyczące porównania szczepionek 6w1 wskazują, iż po podaniu 3 dawek szczepienia podstawowego szczepionka Hexacima nie była gorsza od szczepionki Infanrix Hexa w odniesieniu do odsetka seroprotekcji po szczepieniu podstawowym lub odsetka odpowiedzi na szczepionkę względem wszystkich składowych antygenów (anty-PT, anty-FHA, anty-Hib, anty-HB) oraz pod względem odsetka seroprotekcji dla anty-D. Częstość uzyskiwania poziomów przeciwciał świadczących o odpowiedzi długoterminowej po szczepieniu podstawowym w 2, 4 i 6 msc. życia dziecka również nie wskazała różnic między grupami. Ponadto profil bezpieczeństwa obu szczepionek wydaje się zbliżony.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z dokumentem tekstowym analizy ekonomicznej (AE) i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia refundacją szczepionki skojarzonej Hexacima stosowanej do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodnia życia przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typu B w ramach refundacji aptecznej [REDACTED].

##### Porównywane interwencje

Wnioskodawca w swoich analizach przyjął za komparatory szczepionki finansowane w ramach PSO tj. DTwP, Hib, IPV, WZW B (PSO standardowe) oraz dodatkowo szczepionkę 5w1 DTaP-IPV-Hib (PSO w grupie ryzyka), która jest finansowana u dzieci z grup ryzyka.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz z perspektywy świadczeniobiorcy i płatnika publicznego (perspektywa wspólna).

##### Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką analizy minimalizacji kosztów (CMA).

##### Horyzont czasowy

Wnioskodawca przyjął długość horyzontu na poziomie 18 miesięcy, z uwagi na fakt, że szczepienia pierwotne wykonywane są w pierwszym roku życia, natomiast szczepienia uzupełniające wykonywane są w 16.-18. miesiącu życia dziecka, zarówno szczepionką Hexacima jak i szczepionkami finansowanymi w ramach PSO.

##### Dyskontowanie

Wnioskodawca przeprowadził dyskontowanie kosztów na poziomie 5%. Z uwagi na typ analizy nie przeprowadzono dyskontowania efektów. W analizie wrażliwości przeprowadzono wariant, w którym nie dyskontowano kosztów.

##### Model

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem modelu ekonomicznego przygotowanego w arkuszu MS Excel. W modelu nie uwzględniono żadnych parametrów klinicznych czy też parametrów dotyczących użyteczności. Z uwagi na fakt, że zgodnie z ChPL Hexacima najczęstszymi działaniami niepożądanymi szczepionki Hexacima są ból w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, płacz i rumień w miejscu podania, wnioskodawca przyjął, że nie generują one kosztów z perspektywy płatnika i nie uwzględnił działań niepożądanych w modelu.

W modelu uwzględniono jedynie koszt zakupu szczepionek. Koszt badań kwalifikacyjnych do szczepienia i podania szczepionek również zostały pominięte z uwagi na sposób rozliczania ww. świadczeń tj. w ramach stawki kapitałowej.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Skuteczność kliniczna

W analizie nie wykorzystywano żadnych parametrów klinicznych. Śmiertelność dzieci między 2. a 18. miesiącem życia jest niewielka dlatego też nie uwzględniono jej w modelu. Ponadto jak wskazuje wnioskodawca śmiertelność dla szczepionki Hexacima jest taka sama jak dla szczepionek zawartych w PSO.

### Analizowane schematy szczepień

Poniższa tabela przedstawia schemat szczepień zgodny z PSO na rok 2020 oraz z ChPL dla szczepionki Hexacima. Zgodnie z zapisami PSO ilość wkluczeń w przypadku zastosowania szczepienia standardowego w ramach PSO wyniesie 13, w przypadku dzieci z grupy ryzyka otrzymujących szczepionkę 5w1 wyniesie 6 wkluczeń. W przypadku zastosowania szczepionki Hexacima dziecko otrzyma 4 wkluczenia.

**Tabela 16. Schemat szczepień ochronnych zgodny z PSO na rok 2020 oraz z ChPL dla szczepionki Hexacima (schemat ograniczono do szczepionek DTwP i 5w1 w skojarzeniu z pojedynczymi szczepieniami) (źródło AE wnioskodawcy)**

Miesiąc	Szczepionki zawarte w PSO		Hexacima
	Standardowo	W grupach ryzyka*	
2. m.ż.**	WZW typu B	WZW typu B	6w1
	DTP (pełnokomórkowa)	5w1	
	Hib		
4. m.ż.***	DTP (pełnokomórkowa)	5w1	6w1
	Hib		
	IPV		
5.-6. m.ż.	DTP (pełnokomórkowa)	5w1	6w1
	Hib		
	IPV		
7. m.ż.	WZW typu B	WZW typu B	-
16.-18. m.ż.	DTP (pełnokomórkowa)	5w1	6w1
	Hib		
	IPV		

\* zgodnie z PSO są to dzieci z przeciwwskazaniami do szczepień przeciw krztuścowi szczepionką pełnokomórkową, dzieci urodzone przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzone z masą urodzeniową poniżej 2500 g

\*\* 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 koszt zakupu szczepionek z perspektywy płatnika oraz wspólnej.

Proponowana cena zbytu netto szczepionki Hexacima wynosi [redacted] PLN.

Poniżej przedstawiono charakterystykę ceną wnioskowanej interwencji.

**Tabela 17. Cena szczepionki Hexacima po objęciu jej refundacją**

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

W poniższej tabeli zestawiono ceny szczepionek, którymi posłużono się do przeprowadzenia oszacowań kosztowych. Koszt szczepionek zaczerpnięto z ostatnich dostępnych przetargów realizowanych poprzez Zakład Zamówień Publicznych przy MZ. Do oszacowań w ramach wariantu podstawowego posłużono się średnią ceną z przetargów. Szczegóły w poniższej tabeli.

**Tabela 18. Ceny szczepionek objętych PSO (źródło: AE wnioskodawcy)**

Szczepionka	Całkowita wartość zamówienia (z VAT)	Liczba dawek	Cena za dawkę [PLN]	Z datą dostawy do	Średnia cena za dawkę [PLN]	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Szczepionka	Całkowita wartość zamówienia (z VAT)	Liczba dawek	Cena za dawkę [PLN]	Z datą dostawy do	Średnia cena za dawkę [PLN]	Źródło
DTP (pełnokomórkowa)						
Hib						
IPV						
WZW typu B						
5w1						

Skróty: DTP – szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (składnik pełnokomórkowy), Hib – Haemophilus influenzae typ b, IPV – szczepionka przeciw poliomyelitis

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wnioskodawca w ramach scenariusza podstawowego z uwagi na dłuższy niż roczny horyzont analizy, przeprowadził dyskontowanie kosztów na poziomie 5%. Zdaniem analityków Agencji z uwagi na krótki horyzont analizy i wybraną technikę analityczną nie ma potrzeby przeprowadzać dyskontowania kosztów. Z tego względu w poniższej tabeli przedstawiono oszacowania wnioskodawcy przeprowadzone w ramach scenariusza A analizy wrażliwości, w którym nie uwzględniono dyskontowania kosztów. Wyniki oszacowania wariantu z uwzględnieniem dyskontowania kosztów znajdują się na stronach 20-22 analizy ekonomicznej wnioskodawcy.

Z perspektywy płatnika koszt zastosowania 4 dawek szczepionki Hexacima wyniesie , natomiast wyniesie . Koszt zastosowania 4 dawek szczepionki Hexacima z perspektywy wspólnej wyniesie , a .

Stosowanie szczepionki Hexacima u jednego dziecka w miejsce szczepienia standardowego w ramach PSO z wykorzystaniem szczepionki DTaP i pojedynczych szczepionek przeciwko Hib, poliomyelitis i WZW B z perspektywy płatnika w wysokości oraz . W przypadku perspektywy wspólnej zastosowanie szczepionki Hexacima w miejsce szczepienia standardowego w ramach PSO u jednego dziecka wiązało się będzie niezależnie od . będzie wynikał do szczepionki Hexacima szczepień realizowanych w ramach szczepień obowiązkowych. Szczegóły zestawiono w poniższej tabeli.

Z perspektywy płatnika koszt zastosowania 4 dawek szczepionki 5w1 i 2 szczepień pojedynczych przeciw WZW B, zgodnie z harmonogramem w PSO, wynosi i jest o w porównaniu z kosztem stosowania szczepionki Hexacima. Stosowanie szczepionki 5w1 jest w porównaniu z kosztem stosowania szczepionki Hexacima.

Z perspektywy wspólnej zastosowanie szczepionki Hexacima zamiast szczepionki 5w1 w połączeniu z szczepionką przeciw WZW B u jednego dziecka wiązać się będzie ze oraz będzie wynikał z do szczepionki Hexacima w porównaniu do bezpłatnych szczepień realizowanych w ramach szczepień obowiązkowych.



### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Z uwagi na to, iż analiza ekonomiczna dołączona do wniosku refundacyjnego przeprowadzona została w postaci analizy minimalizacji kosztów, cenę progową szacowano w taki sposób, aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero, co jest zgodne z §5 ust. 4 rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych. W poniższej tabeli przedstawiono oszacowania dla wariantu nieuwzględniającego dyskontowania (scenariusz A analizy wrażliwości). Oszacowania progowej ceny zbytu netto Hexacima dla wariantu z dyskontowaniem znajdują się na str. 20-21 AE wnioskodawcy.

W przypadku szacowania ceny progowej w ramach niniejszej analizy należy brać pod uwagę wyłącznie perspektywę płatnika publicznego, gdyż pacjenci nie ponoszą kosztów stosowania szczepionek gwarantowanych w ramach PSO. Oszacowane z perspektywy płatnika publicznego ceny progowe są od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Tabela 21. Oszacowania ceny progowej

Porównanie	Cena zbytu netto	
	[PLN]	[PLN]
<b>Perspektywa płatnika</b>		
Hexacima vs PSO standardowe	[ ]	[ ]
Hexacima vs PSO (5w1)	[ ]	[ ]
<b>Perspektywa wspólna</b>		
Hexacima vs PSO standardowe	[ ]	[ ]
Hexacima vs PSO (5w1)	[ ]	[ ]

Skróty: PSO – program szczepień ochronnych, [ ]

### Oszacowania ceny zgodnej z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji

W związku z brakiem dowodów w postaci randomizowanych badań klinicznych wykazujących wyższość wnioskowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Zgodnie z założeniem przyjętej techniki analitycznej zakłada się brak różnic w skuteczności pomiędzy wnioskowaną interwencją a refundowanymi komparatorami. Z tego względu do niniejszych oszacowań przyjęto, że szczepionką o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest schemat szczepień w ramach standardowego PSO (tj. DTwP + IPV + Hib + WZW B), gdyż jest tańszy od schematu szczepień 5w1 + WZW B. W ramach szacowania ceny zgodnej z art. 13 ust. 3 wykorzystano ceny szczepionek z przetargów opisanych w rozdziale 5.3.4, uwzględniające również najnowsze przetargi.

Wartość urzędowej ceny zbytu (UCZ) szczepionki Hexacima, przy której koszt jej stosowania dla płatnika publicznego nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanego schematu szczepień w ramach standardowego PSO wynosi [ ] w wariantcie [ ]. Wartość ta jest [ ] niż oszacowana UCZ na podstawie wnioskowanej ceny zbytu netto szczepionki Hexacima ([ ]).

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości w 3 scenariuszach:

- Scenariusz A, w którym nie uwzględniono dyskontowania kosztów. Wariant ten uznano w ramach niniejszej analizy za wariant podstawowy (wyniki oszacowań znajdują się w podrozdziale 5.2.1);
- Scenariusz B, w którym z uwagi na zauważalny wzrost cen szczepionek w PSO na przestrzeni lat przeprowadzono ekstrapolację cen w kolejnym roku w standardowym schemacie szczepień w ramach PSO, na podstawie średnich cen z przetargów za okres 2018-2020;
- Scenariusz C, w którym jako koszt płatnika publicznego przyjęto średni ważony koszt szczepienia w PSO zarówno w schemacie standardowym jak i szczepionką 5w1.

W poniższej tabeli zestawiono ceny szczepionek użyte do przeprowadzenia oszacowań w scenariuszu B (szczegóły oszacowań poszczególnych cen szczepionek znajdują się AE wnioskodawcy na stronach 14-18).

Tabela 22. Ceny szczepionek uwzględnione w analizie wrażliwości w scenariuszu B

Szczepionka	Cena uwzględniona w analizie wrażliwości [PLN]
DTP (pełnokomórkowa)	[ ]
H b	[ ]
IPV	[ ]
WZW typu B	[ ]

Skróty: DTP – szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (składnik pełnokomórkowy), Hib – Haemophilus influenzae typ b, IPV – szczepionka przeciw poliomyelitis

Poniżej zestawiono ceny szczepionek uwzględnione w analizie wrażliwości w scenariuszu C.



Tabela 23. Ceny szczepionek uwzględnione w scenariuszu C analizy wrażliwości


Skróty: PSO – program szczepień ochronnych

Wyniki analizy wrażliwości wskazały na stabilność wniosków z analizy podstawowej. Wyniki obydwu scenariuszy B oraz C zarówno w wariantcie [redacted] wskazują, że zastosowanie Hexacima w miejsce standardowego schematu szczepień finansowanego w ramach PSO wiązać się będzie z [redacted] z perspektywy płatnika publicznego. Z kolei z perspektywy wspólnej wyniki analizy wrażliwości w obydwu scenariuszach wskazały na [redacted] w przypadku wprowadzenia szczepień szczepionką Hexacima w miejsce standardowego schematu szczepień. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli

Tabela 24. Wyniki analizy wrażliwości

Wariant analizy*	Różnica kosztów [PLN]	
	[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa płatnika</b>		
Wariant podstawowy*	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C	[redacted]	[redacted]
<b>Perspektywa wspólna</b>		
Wariant podstawowy*	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B	[redacted]	[redacted]
Scenariusz C	[redacted]	[redacted]

\* wszystkie warianty zarówno podstawowy jak i analizy wrażliwości nie uwzględniają dyskontowania

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	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?	?	Wybór komparatorów tj. schemat szczepień w ramach PSO (standardowego) oraz w ramach PSO dla dzieci z grupy ryzyka (5w1) uznano za zasadny. Jednakże zdaniem analityków Agencji wnioskodawca powinien porównać się także ze szczepionką 4w1, która także jest finansowana w ramach PSO (np. w przypadku braku dostępu do szczepionki 5w1) o czym świadczy przeprowadzony przetarg nr ZZP-05/20 prowadzony przez Zakład Zamówień Publicznych Przy Ministrze Zdrowia. Ponadto zdaniem analityków Agencji z uwagi na toczące się postępowanie refundacyjne szczepionki Infanrix Hexa oraz [redacted] należało przeprowadzić porównanie również z tą szczepionką.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Jako technikę analityczną wybrano analizę minimalizacji kosztów. W wyniku przeprowadzonego w AKL porównania pośredniego szczepionki Hexacima ze szczepionką 3w1 (pełnokomórkową) szczepionka Hexacima wykazała lepszy profil bezpieczeństwa. Ponadto porównanie bezpośrednie szczepionki Hexacima z szczepionką 5w1 wykazało ki ka różnic istotnych statystycznie na korzyść szczepionki 5w1 w zakresie bezpieczeństwa (ciężkie reakcje ogólnoustrojowe, reakcje w miejscu podania oraz ostry odczyn poszczepienny). Jednakże zdaniem wnioskodawcy pomimo powyższych różnic najlepszą formą przeprowadzenia analizy ekonomicznej była analiza minimalizacji kosztów.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego i wspólnej.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Przyjęte w analizie ekonomicznej założenie dotyczące braku różnic w skuteczności pomiędzy szczepionką Hexacima a wybranymi komparatorami oparte jest na opisanych w ramach AKL badaniach pierwotnych i wtórnych.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK/?	Wnioskodawca przyjął 18-miesięczny horyzont czasowy. Zdaniem analityków Agencji z uwagi na uproszczony charakter analizy oraz wybraną technikę analityczną wystarczyłoby przyjęcie rocznego horyzontu z założeniem, przyjęcia przez pacjenta wszystkich dawek szczepień w ciągu 1 roku.
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 nie ma potrzeby uwzględnić dyskontowania.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	nd.	Ze względu na wybór techniki analitycznej – CMA, nie przeprowadzono przeglądu systematycznego użyteczności stanów zdrowia.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	nd.	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości w 3 wariantach. W wariantach nie uwzględniającym dyskontowania oraz 2 wariantach, w których przyjęto alternatywne oszacowanie cen szczepionek w analizie.

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

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca w swoich analizach przyjął jako komparator szczepienia refundowane w ramach PSO standardowego czyli szczepienia szczepionkami DTwP +IPV + Hib + WZW B, a także szczepionkę 5w1 w połączeniu z pojedynczą szczepionką przeciw WZW B, refundowane w ramach PSO u pacjentów z grupy ryzyka. W opinii Agencji przyjęte komparatory należy uznać za zasadne, jednakże należałoby również za komparator przyjąć szczepionkę 4w1 (DTaP-IPV) w połączeniu z pojedynczymi szczepionkami przeciwko HiB i WZW B, która z uwagi na brak dostępu do szczepionek DTaP jest również refundowana w ramach PSO o czym świadczy przeprowadzony przetarg w 2020 roku (ZZP-05/20). Ponadto z uwagi na fakt, iż

należałoby przyjąć szczepionkę Infanrix Hexa jako komparator.

Z uwagi na prosty charakter analizy, przeprowadzone oszacowania nie wymagały przeprowadzenia dyskontowania. Zdaniem Agencji zasadnym byłoby przyjęcie rocznego horyzontu analizy z przyjęciem uproszczonego założenia wykonania wszystkich 4 szczepień w jednym roku kalendarzowym.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Nie zidentyfikowano ograniczeń danych wejściowych do modelu.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca wskazał, iż przeprowadził walidację modelu w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu. W powyższym celu przeprowadził testowanie wyników przy użyciu wartości zerowych. W opinii wnioskodawcy przeprowadzona walidacja potwierdziła poprawność obliczeń. Do analizy nie załączono raportu z przeprowadzonej walidacji.

Wnioskodawca przeprowadził także przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących oceny szczepionki skojarzonej Hexacima. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnej publikacji, która mogłaby być włączona do analizy.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

#### A. Wariant podstawowy analizy z uwzględnieniem nowych wyników przetargów (oszacowania bez dyskontowania)

Z uwagi na pojawienie się nowych wyników przetargów dla analizowanych szczepionek, analitycy Agencji zaktualizowali oszacowania wnioskodawcy o nowe dane. Źródła oraz dane użyte do oszacowań kosztowych znajdują się w poniższej tabeli. Oszacowania przeprowadzone są dla pojedynczego pacjenta.

Tabela 26. Ceny szczepionek objętych PSO z uwzględnienie nowszych przetargów

Szczepionka	Całkowita wartość zamówienia (z VAT)	Liczba dawek	Cena za dawkę [PLN]	Z datą dostawy do	Źródło	Średnia cena za dawkę – oszacowanie analityków Agencji	Średnia cena za dawkę – wariant podstawowy wnioskodawcy
DTP	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
Hib	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
IPV	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
WZW typu B	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
5w1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		

Szczepionka	Całkowita wartość zamówienia (z VAT)	Liczba dawek	Cena za dawkę [PLN]	Z datą dostawy do	Źródło	Średnia cena za dawkę – oszacowanie analityków Agencji	Średnia cena za dawkę – wariant podstawowy wnioskodawcy

Oszacowania z uwzględnieniem nowych danych z przetargów wskazują na ( ) w porównaniu z oszacowaniami z wariantu podstawowego w przypadku perspektywy płatnika oraz z ( ) w porównaniu z oszacowaniami wariantu podstawowego z perspektywy wspólnej. Szczegóły zawarto poniżej.



Podobnie jak w przypadku porównania szczepionki Hexacima z PSO standardowym w poniższym porównaniu kosztów stosowania szczepionki Hexacima ze szczepionką 5w1 + WZW B oszacowania z uwzględnieniem nowych danych z przetargów wskazują, że z perspektywy płatnika ( ) w analizowanym wariantcie w porównaniu z oszacowaniami wariantu podstawowego, z kolei z perspektywy wspólnej ( ) oszacowane z uwzględnieniem nowych danych z przetargów są ( ) w porównaniu z oszacowaniami z wariantu podstawowego. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.



#### B. Porównanie kosztowe Hexacima vs szczepionka 4w1 (DTaP-IPV)

Zdaniem analityków Agencji z uwagi na fakt, iż szczepionka 4w1 jest szczepionką finansowaną w ramach PSO, o czym świadczy ogłoszony przetarg z 2020 roku (ZZP-05/20) szczepionka ta powinna stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji. Z tego względu w poniższej tabeli przedstawiono porównanie kosztów stosowania 4w1

(DTaP-IPV) w połączeniu z pojedynczymi szczepionkami przeciwko HiB i WZW B oraz szczepionki Hexacima, w oparciu o dane uwzględniające ceny z najnowszych przetargów. W celu oszacowania całkowitego kosztu stosowania szczepionki 4w1 +Hib +WZW B przyjęto, że w ramach wszystkich cykli dziecko otrzyma cztery dawki szczepionki 4w1 (3 dawki szczepienia podstawowego oraz jedną dawkę przypominającą), trzy dawki szczepionki Hib oraz dwie dawki szczepionki WZW B (łącznie 9 wkluć).

Wyniki oszacowań wskazują, że zastosowanie 4 dawek szczepionki Hexacima w miejsce schematu szczepień z uwzględnieniem szczepionki 4w1 w połączeniu z pojedynczymi szczepionkami przeciwko HiB i WZW B u jednego dziecka z perspektywy płatnika wiązać się będzie z [redacted] wynoszącymi ok. [redacted]. Z perspektywy wspólnej wyniki oszacowań wykazały, że zmiana szczepionek na Hexacima wiązać się będzie ze [redacted].

**Tabela 29. Wyniki porównania kosztów szczepionki Hexacima oraz szczepionki 4w1 + Hib + WZW 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]	

### C. Zestawienie ceny Hexacima vs Infanrix Hexa

Z uwagi na [redacted] w opinii Agencji należy przyjąć szczepionkę Infanrix Hexa jako komparator. W poniższej tabeli zestawiono ceny szczepionek Hexacima oraz Infanrix Hexa.

Zgodnie z informacjami znalezionymi na stronach internetowych aptek, szczepionkę Infanrix Hexa można zakupić w cenie od 183,79 PLN ([www.apteka-leki.pl](http://www.apteka-leki.pl)) do 242,04 PLN ([www.allecco.pl](http://www.allecco.pl)). Z kolei zgodnie z informacjami wnioskodawcy, który przedstawił odnalezione na stronach internetowych ceny szczepionki Hexacima na rynku prywatnym, szczepionkę Hexacima można kupić w cenie od [redacted] do [redacted].

W 2019 roku firma GSK Services Sp. z o. o. złożyła wniosek o objęcie refundacją w ramach refundacji aptecznej [redacted] produktu Infanrix Hexa (postępowanie zostało zawieszono w dniu 16 lipca 2019 roku). W poniżej tabeli zestawiono charakterystyki cenowe szczepionki Infanrix Hexa oraz szczepionki Hexacima na podstawie wniosków refundacyjnych. Zgodnie z poniższym zestawieniem szczepionka Hexacima jest [redacted]. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

**Tabela 30. 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, NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia, [redacted], WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### D. Wyniki analizy progowej z uwzględnieniem nowych danych z przetargów

W poniższej tabeli zestawiono progowe ceny zbytu netto oszacowane w taki sposób aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero z uwzględnieniem nowych danych z przetargów. Poniższe oszacowania CZN są [redacted] od tych oszacowanych przez wnioskodawcę i [redacted] od ceny wnioskowanej (wyniki w podrozdz. 5.2.2). Dodatkowo analitycy Agencji oszacowali progową CZN dla porównania ze schematem szczepień uwzględniającym szczepionkę 4w1 (DTaP-IPV) w połączeniu z pojedynczymi szczepionkami przeciwko HiB i WZW B. Progowe CZN dla porównania Hexacima vs schemat z uwzględnieniem szczepionki 4w1 są [redacted] od ceny wnioskowanej. Szczegóły w tabeli poniżej.

Tabela 31. Oszacowania ceny progowej przy uwzględnieniu nowszych przetargów

Porównanie	Cena zbytu netto	
<b>Perspektywa płatnika</b>		
Hexacima vs PSO standardowe		
Hexacima vs PSO (5w1)		
Hexacima vs 4w1		

Skróty: PSO – program szczepień ochronnych, [redacted]

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena opłacalności objęcia refundacją szczepionki Hexacima (szczepionka 6w1) w ramach refundacji aptecznej z odpłatnością [redacted], u niemowląt i dzieci w wieku od 6. tygodnia życia. Wnioskodawca przeprowadził analizę minimalizacji kosztów. Wybór techniki analitycznej uzasadniono brakiem istotnych zdaniem wnioskodawcy różnic w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniu ze schematem szczepienia zawierającym szczepionkę 3w1 DTwP (bezkomórkową) w połączeniu z pojedynczymi szczepionkami przeciw IPV, HiB i WZW B, a także w porównaniu ze szczepionką 5w1 w połączeniu z pojedynczą szczepionką przeciw WZW B. Warto jednak nadmienić, że w AKL wnioskodawcy wykazano istotną przewagę szczepionki Hexacima nad schematem szczepienia zawierającym szczepionkę DTwP w zakresie bezpieczeństwa (choć porównanie to jest obarczone ograniczeniami) oraz różnice istotne statystycznie na niekorzyść szczepionki Hexacima w porównaniu ze schematem szczepienia zawierającym szczepionkę 5w1 (DTaP-IPV-Hib) w zakresie ciężkich reakcji ogólnoustrojowych, reakcji w miejscu podania oraz ostrego odczynu poszczepiennego.

Wariant podstawowy wnioskodawcy obejmuje 18-miesięczny horyzont, w którym uwzględniono różnice w kosztach stosowanych szczepionek. W wariantcie podstawowym wnioskodawca uwzględnia dyskontowanie kosztów, jednak zdaniem analityków Agencji w związku z typem analizy oraz krótkim horyzontem, w ramach scenariusza podstawowego nie ma potrzeby uwzględniać dyskontowania kosztów. Z tego względu za wariant podstawowy w niniejszym raporcie przyjęto wariant analizy wrażliwości nieuwzględniający dyskontowania. Ponadto oszacowania wnioskodawcy oparte są na wynikach z przetargów, z których oszacowano średnią cenę dla poszczególnych szczepionek. Analitycy zaktualizowali oszacowania o nowe przetargi. Przy uwzględnieniu ww. założeń oszacowania wskazują, że stosowanie szczepionki Hexacima zamiast szczepionek w ramach standardowego PSO uwzględniającego DTwP wiązać się będzie z [redacted] z perspektywy płatnika [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej wiązać się będzie ze [redacted], niezależnie od zaproponowanego RSS. Wyniki oszacowań przy uwzględnieniu ww. założeń wskazują, że zastosowanie szczepionki Hexacima zamiast schematu z zastosowaniem szczepionki 5w1 wiązać się będzie z [redacted] z perspektyw płatnika [redacted] natomiast z perspektywy wspólnej wiązać się będzie ze [redacted] niezależnie [redacted].

Zdaniem analityków Agencji w ramach niniejszej analizy za komparatory należało uznać również schemat szczepienia zawierający refundowaną szczepionkę 4w1 (DTaP-IPV) oraz nierefundowaną szczepionkę 6w1 Infanrix Hexa z uwagi na [redacted]. Wyniki oszacowań wskazują, że zastosowanie szczepionki Hexacima w miejsce schematu szczepień zawierającego szczepionkę 4w1 skutkować będzie [redacted] z perspektywy płatnika [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej skutkować będzie [redacted], niezależnie [redacted]. Porównanie szczepionek 6w1 tj. Hexacima oraz Infanrix Hexa na podstawie cen z wniosków wskazuje, że szczepionka Hexacima jest szczepionką [redacted].

Ponadto warto również zwrócić uwagę, iż w przypadku zastosowania schematu szczepień z użyciem szczepionki 6w1 tj. Hexacima, dziecko w czasie całego cyklu szczepień otrzyma 5 dawek szczepionki przeciw WZW B (jedną w ciągu 24 godzin po urodzeniu oraz 4 w ramach cyklu szczepień szczepionką 6w1). W przypadku zastosowania schematu szczepień w ramach standardowego PSO (DTwP + IPV + Hib + WZW B) lub w przy zastosowaniu szczepionki 4w1 lub 5w1 dziecko w czasie całego cyklu szczepień otrzyma 3 dawki szczepionki przeciw WZW (w tym jedną w ciągu 24 godzin po urodzeniu).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale są zgodne z dokumentem tekstowym analizy wpływu na budżet (AWB) 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 była prognoza wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Hexacima, szczepionki skojarzonej stosowanej do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6. tygodnia życia przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* (Hib) typu b., w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (płatnik publiczny) oraz z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2021 roku.

##### Scenariusze

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu płatnika publicznego dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- **scenariusza istniejącego** – obecnie w Polsce szczepienia ochronne realizowane są poprzez, finansowany przez Ministerstwo Zdrowia (bezpłatny dla pacjenta), Program Szczepień Ochronnych (PSO) – stosowane są standardowo szczepionki przeciw DTP (pełnokomórkowa), IPV, Hib i WZW typu B oraz szczepionki 5w1 dla 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. Oprócz tego rodzice mają możliwość zakupu szczepionek skojarzonych (5w1 i 6w1) na rynku prywatnym.
- **scenariusza nowego** – który odpowiada sytuacji, w której szczepionka Hexacima zostanie umieszczona w wykazie leków refundowanych

##### Udziały w rynku

Wnioskodawca w scenariuszu istniejącym założył

W scenariuszu nowym w wariantcie podstawowym założono

## 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

### Populacja

Populację docelową zdefiniowano jako niemowlęta i dzieci w wieku od 6. tygodnia życia, 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. Oszacowania liczebności tej populacji wnioskodawca dokonał na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego oraz danych raportowanych przez Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny Zakładu Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru (stan zaszczepienia w Polsce wśród dzieci w 2. roku życia przeciwko ww. chorobom).

Stan zaszczepienia w Polsce (95,68%) przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, Hib, WZW typu B i poliomyelitis wśród dzieci w 2. roku życia, obliczono jako średnią ze wskaźników zaszczepienia każdej z tych chorób przytoczonych w publikacji Czarkowski 2019, w której podano dane Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny Zakładu Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru z 2018 r.

Lp.	Nazwa choroby	Stan zaszczepienia w Polsce (%)	Wskaznik zaszczepienia (%)		
			2018	2019	2020
1	Błonica	95,68	95,68	95,68	95,68
2	Tęże	95,68	95,68	95,68	95,68
3	Krztuś	95,68	95,68	95,68	95,68
4	Hib	95,68	95,68	95,68	95,68
5	WZW typu B	95,68	95,68	95,68	95,68
6	Poliomyelitis	95,68	95,68	95,68	95,68
7	Inwazyjne zakażenia wywołane przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b	95,68	95,68	95,68	95,68



Poniżej przedstawiono przyjęte w scenariuszu nowym analizie wnioskodawcy udziały szczepionki Hexacima i innych szczepionek dostępnych na rynku.

Tabela 33. Odsetek populacji stosujący dany typ szczepionki, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją wnioskowanej technologii



### Koszty

W modelu AWB uwzględniono następujące koszty:

- koszt szczepionki Hexacima dostępnej obecnie na rynku prywatnym oraz jej koszt w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej,
- koszty pozostałych szczepionek skojarzonych dostępnych na rynku prywatnym (Infanrix IPV+HIB, Pentaxim, Infanrix Hexa) –
- koszty szczepionek dostępnych w ramach PSO:
  - DTwP,
  - Hib,
  - IPV,
  - WZW typu B,
  - 5w1.

Koszty wizyt szczeniennych, tj. koszt badań kwalifikacyjnych do szczepienia i podanie szczepionek oraz monitorowania po szczepieniu nie zostały uwzględnione przez wnioskodawcę, ze względu na fakt, że są one rozliczane w ramach stawki kapitałowej.

W analizie wnioskodawca przyjął średnie ceny szczepionek skojarzonych, dostępnych na rynku prywatnym na dzień 27.03.2020 r., wg aptecznych i szpitalnych stron internetowych. Ceny te przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 34. Średnie ceny szczepionek skojarzonych na rynku prywatnym uwzględnionych w analizie wnioskodawcy**

Szczepionka	Cena [zł]
Hexacima	[redacted]
Infanrix Hexa	[redacted]
Infanrix IPV+Hib	[redacted]
Pentaxim	[redacted]

Pozostałe przyjęte w AWB koszty są analogiczne do modelu analizy ekonomicznej i zostały szerzej opisane w rozdz. 5.1.2.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

**Tabela 36. Wyniki AWB z perspektywy płatnika publicznego**

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

Tabela 37. Wyniki AWB z perspektywy płatnika publicznego



Tabela 38. Wyniki AWB z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy)

Tabela 39. Wyniki AWB z perspektywy wspólnej (płatnika publicznego i świadczeniobiorcy)

[REDAKTOWANE]					
[REDAKTOWANE]					
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]					
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]					
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. 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?	TAK	<p>[REDAKTOWANE]</p> <p>Na podstawie danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny Zakładu Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru w Polsce oraz publikacji Czarkowski 2019 oszacowano średni stan zaszczepienia dzieci w Polsce (95,68%).</p> <p>[REDAKTOWANE]</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto 5-letni horyzont obserwacji poczynając od 1 stycznia 2021 r.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
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	Ceny szczepionek w ramach PSO nabywanych przez MZ poprzez Zakład Zamówień Publicznych przy MZ wnioskodawca przyjął wg danych zamieszczonych na stronie <a href="https://ted.europa.eu">https://ted.europa.eu</a> . Uwzględniono przetargi z datą dostawy na rok 2020 lub w celu kontynuacji rozpoczętych schematów szczepień. Ceny szczepionek skojarzonych dostępnych na rynku prywatnym (Hexacima, Infanrix Hexa, Infanrix IPV+Hib, Pentaxim) wnioskodawca przyjął na podstawie cen ze stron internetowych (na dzień 27.03.2020 r.).
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W analizie wpływu na budżet przyjęto, że Hexacima przejmie udziały szczepionek ze standardowego schematu PSO tj. DTwP + IPV+ H b + WZW B, i w przypadku dzieci z grup ryzyka szczepionki 5w1 + szczepionka WZW B oraz szczepionek 5w1 i szczepionki 6w1, kupowanych przez rodziców ze środków prywatnych. Zdaniem analityków Agencji należałoby również uwzględnić w ramach AWB stosowanie w ramach PSO schematu szczepień z wykorzystaniem szczepionki 4w1 (DTaP-IPV) + szczepionka Hib + szczepionka WZW B.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	-	Nie dotyczy.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zaproponowane przez wnioskodawcę dostawy szczepionek przedstawione we wniosku są bliskie pokrycia zapotrzebowania oszacowanego w AWB.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	

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

### **Ograniczenia analizy wpływu na budżet według wnioskodawcy:**

Do ograniczeń niniejszej analizy należy zaliczyć uwzględnienie wyłącznie kosztów produktów szczepionkowych. Koszty wizyt szczeniennych nie zostały wzięte pod uwagę ze względu na fakt, że są one rozliczane w ramach stawki kapitałowej. Ograniczeniem jest również brak możliwości wyliczenia kosztów związanych z logistyką i przechowywaniem produktów związanych z realizacją PSO. Z kolei, koszt działań niepożądanych nie został uwzględniony, ponieważ zgodnie z informacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla szczepionki Hexacima, najczęstsze działania niepożądane to ból w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, płacz i rumień w miejscu wstrzyknięcia [ChPL Hexacima]. Dlatego też w analizie pominięto w dalszej części kwestię działań niepożądanych.

Kolejnym z ograniczeń analizy jest szacowanie cen szczepionek skojarzonych dostępnych na rynku prywatnym na podstawie informacji dostępnych na stronach internetowych aptek oraz punktów oferujących szczepienia, ze względu na fakt, że przedstawione tam ceny mogą się różnić między sobą. W celu ograniczenia wpływu tego parametru na wyniki stosowano uśrednioną cenę dla danego preparatu i korzystano z tych samych źródeł dla poszczególnych szczepionek.

Ograniczenie związane z wielkością populacji docelowej wynika z faktu, iż liczba urodzeń zależy w głównej mierze od struktury demograficznej, tj. liczby kobiet w wieku rozrodczym oraz zmieniającego się stylu życia społeczeństwa i związanej z tym chęci posiadania potomstwa. O ile liczba kobiet w wieku rozrodczym na przestrzeni kilku lat jest podobna, to wpływ drugiego czynnika na liczbę urodzeń dzieci jest trudny do

oszacowania. W związku z tym w ramach wariantu minimalnego i maksymalnego badano wpływ tego czynnika na wyniki analizy.

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Średnią wyszczepialność w analizowanej populacji (95,68%), wnioskodawca przyjął jako średnią ze wskaźników zaszczepienia każdej z chorób (błonicy, tężcowi, krztuścowi, Hib, WZW typu B i poliomyelitis) wg danych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny Zakładu Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru z 2018 r., przytoczonych w publikacji Czarkowski 2019.

Aktualnie procedowanie przez Agencję zlecenia MZ dla szczepionki Infanrix Hexa jest zawieszona na prośbę podmiotu odpowiedzialnego.

Zdaniem analityków Agencji w oszacowaniach należałoby również uwzględnić stosowanie w ramach PSO schematu szczepień z wykorzystaniem szczepionki 4w1 (DTaP-IPV) + szczepionka Hib + szczepionka WZW B.

Oprócz kosztu szczepionki Hexacima w analizie wnioskodawca uwzględnił również koszty szczepionek skojarzonych dostępnych na rynku prywatnym (Hexacima, Pentaxim, Infanrix IPV+HIB, Infanrix Hexa). Ceny te uzyskano na podstawie informacji dostępnych na stronach internetowych aptek oraz punktów oferujących szczepienia. Natomiast ceny szczepionek dostępnych w ramach PSO (DTwP, Hib, IPV, WZW typu B, szczepionka 5w1) oszacowano na podstawie informacji z przetargów realizowanych poprzez Zakład Zamówień Publicznych przy MZ. Należy mieć na uwadze, że powyższe ceny mogą podlegać wahaniom w ramach horyzontu czasowego analizy.

Należy także zwrócić uwagę, że w ramach analizy wpływu na budżet nie uwzględniono innych kosztów niż koszty szczepionek. Jednakże w ramach AKL wykazano, że szczepionka Hexacima w porównaniu ze szczepionką 5w1 wiąże się z istotnie statystycznie większą częstością występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych. Tym samym należałoby rozważyć uwzględnienie leczenia ciężkich zdarzeń niepożądanych w ramach analizy.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach AWB wnioskodawca przedstawił minimalny i maksymalny wariant oszacowań, które podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 41. Wyniki AWB (koszty inkrementalne)- warianty minimalne i maksymalne analizy wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W związku z pojawieniem się nowych wyników przetargów dla analizowanych szczepionek, analitycy Agencji zaktualizowali oszacowania wnioskodawcy o nowe dane.

[Redacted text block]

Szczegółowe wyniki obliczeń analityków przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 42. Wyniki AWB - obliczenia własne analityków Agencji**

#### 6.4. Komentarz Agencji

Niniejszą analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w przypadku podjęcia przez Ministra Zdrowia decyzji o refundacji produktu leczniczego Hexacima, szczepionki skojarzonej stosowanej do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6. tygodnia życia przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* (Hib) typu b., w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę. Szczepionka ma być wydawana z odpłatnością

Wnioskodawca przedstawił obliczenia wyników scenariuszy skrajnych analizy, które wykazały, że maksymalny przewidywany przez wnioskodawcę

Niepewności założeń modelu BIA, związane są z szacowaną liczebnością populacji docelowej.



## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]
- [Redacted list item]

[Redacted text block]

W tabeli poniżej przedstawiono prognozę wnioskodawcy wysokości uwolnionych środków w wyniku realizacji proponowanego mechanizmu.

**Tabela 43. Prognozowane uwolnione środki wynikające z wprowadzenia proponowanego mechanizmu oszczędności**

Scenariusz	Wydatki płatnika [zł]	
	I rok	II, III, IV, V rok
[Redacted scenario]	[Redacted value]	[Redacted value]
[Redacted scenario]	[Redacted value]	[Redacted value]
[Redacted scenario]	[Redacted value]	[Redacted value]

[Redacted text block]

## **8. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Hexacima (szczepionka skojarzona przeciw przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW B, poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b) wskazanego do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6. tygodnia, 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja – <http://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.10.2020 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Hexacima, Hexyon, Hexaxim.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne: francuską dla preparatu Hexyon (HAS 2015) oraz nowozelandzką dla preparatu Hexaxim (PTAC 2015). W uzasadnieniu obu rekomendacji podkreślano równoważność szczepionek względem już stosowanej szczepionki Infanrix Hexa oraz przyjazną formę (gotowy preparat w ampułko-strzykawce). Szczegóły rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla szczepionki Hexacima**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>HAS 2015 (Francja)</b>	Zaleca umieszczenie preparatu Hexyon na liście produktów podlegających refundacji, przeznaczonych do zaopatrzenia przez farmaceutów i do użytku szpitalnego. <u>Uzasadnienie:</u> Immunogenność preparatu Hexyon nie jest gorsza od immunogenności preparatu Infanrix Hexa, a jego profil bezpieczeństwa jest porównywalny pomimo większej częstości miejscowych reakcji.
<b>PTAC 2015 (Nowa Zelandia)</b>	Komitet PTAC zaleca umieszczenie Hexaxim w Narodowym Programie Szczepień obejmującym szczepienia po 6 tygodniach, 3 miesiącach i 5 miesiącach. <u>Uzasadnienie:</u> Dowody dostarczone przez wnioskodawcę wykazały równoważność preparatu Hexaxim w stosunku do Infanrix-Hexa w odniesieniu do pierwotnych serii badań pod względem immunogenności, z wyjątkiem wyników odnośnie zapalenia wątroby typu B. Komisja zwraca uwagę, że szczepionka Hexacima zawiera nowy antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B, natomiast Infanrix Hexa zawiera powszechnie uznany antygen tego wirusa. Podkomitet uznał również, że pacjenci i osoby podające szczepionki prawdopodobnie wolałyby gotowy do użycia płynny preparat Hexaxim od proszku i płynnej zawiesiny, która wymaga przygotowania oraz, że używanie ampułko-strzykawek zmniejszy liczbę błędów klinicznych i zaoszczędzi czas.

Skróty: HAS - Haute Autorité de Santé, PTAC - the Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Hexacima [redacted] o PKB zbliżonym do Polski. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

**Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA**

Państwo	Czy jest refundowany?	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Belgia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Bulgaria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Chorwacja</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Cypr	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Czechy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Dania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Estonia</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Finlandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Francja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Grecja</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Hiszpania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Holandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Irlandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Islandia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liechtenstein	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Litwa</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Luksemburg	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Łotwa</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Malta	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Niemcy	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Norwegia	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Portugalia</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Rumunia</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Słowacja</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Słowenia</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwajcaria	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Szwecja	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Węgry</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Wielka Brytania	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Włochy	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W powyższej tabeli pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym do Polski PKB per capita wg Komunikatu Prezesa Agencji: <http://www.aotm.gov.pl/www/komunikat-wykaz-krajow-pkb-zblizone-polska-2018/> [dostęp: 30.09.2020 r.]. Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Źródło: Wniosek refundacyjny Hexacima

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 21.05.2020 r., znak PLR.4500.422.2020 (data wpływu do AOTMiT 21.05.2017 r.), 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 2020 r. poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Hexacima, Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i haemophilus typ b (diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B (rDNA), poliomyelitis and Haemophilus influenzae type-b vaccine), zawiesina do wstrzykiwań, 1 amp.-strzyk., 0,5 ml z 2 igłami, kod EAN: 05909991063481;

we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez Haemophilus influenzae typ b (Hib).

Wnioskowane jest objęcie refundacją szczepionki Hexacima w ramach wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę i wydawanie jej za odpłatnością [redacted]. Obecnie szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i Hib odbywa się w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO) i jest bezpłatne dla pacjentów.

### 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 łaseczki 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 wywoływaną 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 błoniczo-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 wywoływana 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, niezyt 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 nągłośni, 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 antygenu 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 białkówek 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 wysoko-skojarzone 6 w 1 (przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, Hib, WZW B) w jednym wkluciu 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

Jako komparatory wnioskodawca wybrał: szczepionki przeciw DTP, IPV, HIB i WZW B podawane w osobnych iniekcjach oraz szczepionkę 5w1 (DTaP-IPV+Hib) w połączeniu z pojedynczą szczepionką przeciw WZW B, która jest finansowana w populacji dzieci z grup ryzyka. W analizie klinicznej porównano szczepionkę Hexacima zarówno ze schematem szczepień zawierających szczepionkę 3w1 z pełnokomórkowym krztuścem DTwP oraz z bezkomórkowym krztuścem DTaP. Natomiast w analizie ekonomicznej i analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie schemat ze szczepionką DTwP.

Zdaniem analityków Agencji ze względu na utrzymujący się od dłuższego czasu brak na polskim rynku szczepionki błoniczo-tężcowo-krztuścowej z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP lub DTPa) nie stanowi ona właściwego komparatora dla wnioskowanej interwencji. Jak wskazano w Komunikacie MZ z 2016 r. obecnie w populacji dzieci z grup ryzyka stosuje się szczepionki 4w1 DTaP-IPV lub DTPa-IPV, a w przypadku ich braku szczepionki 5w1 lub 6w1. Ponadto z uwagi na kupowanie przez znaczną część rodziców szczepionek 5w1 i 6w1 z własnych środków powinny one stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji również w populacji ogólnej.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach analizy klinicznej przedstawiono wyniki porównania pośredniego szczepionki Hexacima ze schematem szczepienia zawierającym szczepionkę 3w1 z pełnokomórkowym komponentem krztuśca (DTwP + IPV + Hib + WZW B), wyniki porównania bezpośredniego i pośredniego ze schematem szczepienia zawierającym szczepionkę 3w1 z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP + IPV + Hib + WZW B) oraz wyniki porównania bezpośredniego ze szczepionką 5w1 + pojedynczą przeciwko WZW B. Z uwagi na brak od dłuższego czasu na polskim rynku szczepionki DTaP w ocenie analityków Agencji nie stanowi ona właściwego komparatora dla wnioskowanej interwencji i wyników porównania szczepionki Hexacima ze schematem DTaP + IPV + Hib + WZW B nie przedstawiono w AWA.

#### Hexacima vs DTwP + IPV + Hib + WZW B

Odnalezione przez wnioskodawcę dwa badania (Macias 2012 i Nolan 2001) nie umożliwiały przeprowadzenia porównania szczepionki Hexacima i schematu DTwP + IPV + Hib + WZW B w zakresie skuteczności, jednakże umożliwiały porównanie w zakresie bezpieczeństwa. Wykazano istotnie statystycznie (IS) mniejszą szansę jak i mniejsze ryzyko bezwzględne wystąpienia gorączki po podaniu szczepionki Hexacima w porównaniu ze szczepieniem DTwP + IPV + Hib + WZW B (OR=0,24; 95%CI: 0,15; 0,39; RD=-0,17; 95%CI: -0,24; -0,09). Ponadto podczas stosowania szczepionki Hexacima wykazano mniejsze ryzyko bezwzględne wystąpienia zaczerwienienia w miejscu podania (RD=-0,07; 95%CI: -0,13; -0,00) oraz obrzęku w miejscu podania (RD=-0,15; 95%CI: -0,22; -0,08) w porównaniu ze szczepieniem DTwP + IPV + Hib + WZW B. Jednakże parametr względny OR nie uzyskał istotności statystycznej dla obu tych zdarzeń. Powyższe porównanie obarczone jest pewnymi ograniczeniami, gdyż interwencja użyta do przeprowadzenia porównania pośredniego nie była jednakowa w obu badaniach. Tym samym wyniki z obu badań mogą nie być porównywalne a wyniki porównania pośredniego niewiarygodne.

#### Hexacima vs DTaP-IPV//PRP-T (5w1) + WZW B

W ramach AKL odnaleziono 3 badania RCT (Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011/Tregnaghi 2012), które posłużyły do przeprowadzania porównani bezpośredniego szczepionki Hexacima ze schematem szczepienia zawierającym szczepionkę 5w1 oraz pojedynczą szczepionką przeciwko WZW B. Komparatorem we wszystkich badaniach była szczepionka DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim). W żadnym z powyższych badań nie przeprowadzono zaślepienia pacjentów i badaczy, a ponadto w 2 badaniach nie przeprowadzono zaślepienia oceny efektów.

Metaanaliza danych z 3 badań wskazała na istotnie statystycznie mniejszą szansę uzyskania seroprotekcji przeciwko Hib 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym szczepionką Hexacima w porównaniu ze szczepionką 5w1 (Pentaxim) + WZW B (OR=0,35; p=0,01). Istotnej statystycznie różnicy nie osiągnięto dla miary bezwzględnej z uwagi na dużą heterogeniczność danych. W przypadku odsetków seroprotekcji/serokonwersji względem pozostałych składników szczepionki nie wykazano IS różnic między grupami 1 miesiąc po podaniu 3 dawek szczepienia podstawowego.

Seroprotekcję/serokonwersję 1 miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki Hexacima i szczepionki 5w1 (Pentaxim) + WZW B oceniano tylko w badaniu Tregnaghi 2012. Wśród wyników badania zidentyfikowano IS różnicę między grupami w zakresie poniższych punktów końcowych:

- wskaźnik seroprotekcji przeciwko tężcowi (anty-T >1 IU/ml) – wynik na korzyść szczepionki Hexacima (OR=3,91; p=0,04; RD=0,04; p=0,03);

- wskaźnik serokonwersji przeciwko hemaglutynine włóknikowej krztuśca (4-krotny wzrost anty-FHA 4) – na korzyść szczepionki 5w1 (Pentaxim) w połączeniu ze szczepieniem przeciwko WZW B (OR=0,48; p=0,03; RD=-0,06; p=0,03).

W przypadku odsetków seroprotekcji/serokonwersji względem pozostałych składników szczepionki nie wykazano IS różnic między grupami po podaniu dawki uzupełniającej w badaniu Tregnaghi 2012.

Powyższe wyniki dotyczą okresu 1 miesiąc po podaniu schematu podstawowego szczepień lub 1 miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej. Brak jest wyników co do długookresowego utrzymywania się odpowiedzi immunologicznej po szczepieniu szczepionką Hexacima.

W zakresie porównania bezpieczeństwa wyniki dwóch badań RCT oraz ich metaanalizy wskazały na istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia ciężkich reakcji ogólnoustrojowych podczas stosowania szczepionki Hexacima w porównaniu z szczepionką 5w1 + WZW B (OR=.1,59; p=0,02). Ponadto metaanaliza dwóch badań wskazała na istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia reakcji w miejscu podania podczas stosowania szczepionki Hexacima w porównaniu z szczepionką 5w1 + WZW B (OR=1,51; p=0,02), a badaniu Tregnaghi 2012 wykazano ponadto istotnie statystycznie większą szansę wystąpienia ostrego odczynu poszczepiennego podczas stosowania szczepionki Hexacima (OR=2,58; p<0,01).

#### Hexacima vs DTaP-IPV (4w1) + Hib + WZW B

Odnalezione przez wnioskodawcę przeglądy systematyczne dla szczepionki Hexacima McCormack 2013 i Syed 2019 wskazują, że wnioskowana interwencja nie była porównana ze szczepionkami 4w1 zawierającymi bezkomórkowy komponent krztuśca (DTaP-IPV lub DTPa-IPV), a jedynie ze szczepionkami 4w1 zawierającymi pełnokomórkowy komponent krztuśca (DTwP/Hib). Tym samym na podstawie danych dostarczonych przez wnioskodawcę nie można dokonać porównania szczepionki Hexacima ze stosowanymi w Polsce szczepionkami 4w1 DTaP-IPV lub DTPa-IPV.

#### Hexacima vs Infanrix Tetra

W odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przesłał Agencji wynik przeglądu systematycznego nakierowanego na odnalezienie badań pierwotnych i wtórnych dotyczących porównania szczepionki Hexacima i drugiej dostępnej w Polsce szczepionki 6w1 czyli Infanrix Hexa. W AWA opisano wyniki 3 najnowszych przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę (Bulik 2018, Chiappini 2019 i Syed 2019). Jakość przeglądów Syed 2019 i Bulik 2018 została oceniona przez wnioskodawcę za pomocą skali AMSTAR 2 jako krytycznie niska. Jakość przeglądu Chiappini 2019 nie została oceniona.

Zdaniem autora przeglądu Syed 2019 po 3-dawkowej serii szczepień pierwotnych skuteczność szczepionki Hexacima nie była gorsza do skuteczności Infanrix Hexa w odniesieniu do odsetka seroprotekcji lub odsetka odpowiedzi na szczepionkę względem wszystkich składowych antygenów (anty-PT, anty-FHA, anty-Hib, anty-HB) oraz pod względem odsetka seroprotekcji dla anty-D. Częstość uzyskiwania poziomów przeciwciał świadczących o odpowiedzi długoterminowej po szczepieniu podstawowym (dawki w 2, 4 i 6 msc. życia dziecka) szczepionką Hexacima była zbliżona do odnotowanej po szczepieniu Infanrix Hexa. Nie odnotowano klinicznie istotnych różnic między szczepionkami Hexacima i Infanrix Hexa we wskaźnikach seroprotekcji przed szczepieniem przypominającym u niemowląt szczepionych pierwotnie w 2., 4. i 6. miesiącu. Dawka przypominająca szczepionki Hexacima była związana z wysokim odsetkiem seroprotekcji, serokonwersji i odpowiedzi na szczepionkę, niezależnie od tego czy w podstawowym szczepieniu użyto Hexacima czy Infanrix Hexa co wskazuje, że obie szczepionki mogą być stosowane zamiennie w ramach dawki przypominającej. Powyższe dane pochodzą z analizy 6 badań RCT porównujących immunogenność szczepionek Hexacima i Infanrix Hexa wśród dzieci do 2 roku życia.

Do przeglądu systematycznego Bulik 2018 włączono 1 badanie RCT, w którym porównano szczepionki Hexacima i Infanrix Hexa. W obu grupach podawano jednocześnie szczepionkę przeciwko pneumokokom Prevenar13. W badaniu tym wykazano, że częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych była podobna między grupami (15 uczestników w każdej grupie), a tylko jedno (pokrzywka w dniu trzeciego szczepienia) uznano za związane ze szczepieniem. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była również podobna w obu grupach: 17,7% (grupa Hexacima) i 20,7% (grupa Infanrix Hexa) uczestników zgłosiło co najmniej 1 zdarzenie związane ze szczepieniem w ciągu 30 dni po szczepieniu. Mniej niż 2% zakwalifikowano jako zdarzenia niepożądane stopnia 3 związane ze szczepieniem.

Autorzy przeglądu Chiappini 2019 wskazują, że niezależnie od zastosowanej szczepionki (Hexacima, 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 niepożadanymi 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.

W ChPL podano, że po podaniu szczepionki Hexacima najczęściej zgłaszane reakcje obejmowały: ból w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, płacz i rumień w miejscu wstrzyknięcia. Po podaniu pierwszej dawki obserwowano nieco większą spodziewaną reaktywność niż po kolejnych dawkach szczepionki

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca dokonał porównania szczepionki Hexacima (6w1) ze szczepionkami refundowanymi w ramach PSO standardowego (tj. DTwP, Hib, IPV, WZW B) oraz PSO w grupie ryzyka (szczepionka 5w1 DTaP-IPV-Hib, WZW B). Analizę ekonomiczną przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów. Uwzględniono dyskontowanie kosztów na poziomie 5%. Jednakże z uwagi na przyjęty typ analizy oraz krótki horyzont (18-miesięczny) zdaniem analityków Agencji nie ma potrzeby dyskontowania kosztów. Z tego względu w ramach wariantu podstawowego w niniejszym raporcie przedstawiono wyniki oszacowań bez dyskontowania (scenariusz A wnioskodawcy). Przy braku uwzględnienia dyskontowania z perspektywy płatnika publicznego koszt zastosowania 4 dawek szczepionki Hexacima wyniesie [redacted]. Koszt zastosowania 4 dawek szczepionki Hexacima z perspektywy wspólnej [redacted] wyniesie [redacted].

Wnioskodawca do oszacowań kosztów posłużył się średnią ceną z ostatnich przetargów realizowanych przez Zakład Zamówień Publicznych przy MZ. Z uwagi na pojawienie się nowych przetargów, analitycy Agencji zaktualizowali oszacowania cen szczepionek o nowe przetargi. Przy uwzględnieniu nowych przetargów stosowanie szczepionki Hexacima u jednego dziecka w miejsce szczepienia standardowego w ramach PSO z wykorzystaniem szczepionki DTwP i pojedynczych szczepionek przeciwko Hib, poliomyelitis i WZW B [redacted] z perspektywy płatnika w wysokości [redacted]. W przypadku perspektywy wspólnej zastosowanie szczepionki Hexacima w miejsce szczepienia standardowego w ramach PSO u jednego dziecka wiązało się będzie [redacted] odpowiednio [redacted].

W porównaniu z zastosowaniem 4 dawek szczepionki 5w1 i 2 szczepień pojedynczych przeciw WZW B, zastosowanie szczepionki Hexacima będzie [redacted] dla płatnika publicznego o [redacted]. Stosowanie szczepionki Hexacima będzie [redacted]. Z perspektywy wspólnej zastosowanie szczepionki Hexacima zamiast szczepionki 5w1 w połączeniu z szczepionką przeciw WZW B u jednego dziecka wiązać się będzie ze [redacted] z perspektywy wspólnej zarówno dla porównania Hexacima vs PSO standardowe jak i PSO w grupie ryzyka będzie wynikał z [redacted] do szczepionki Hexacima w porównaniu do bezpłatnych szczepień realizowanych w ramach szczepień obowiązkowych.

Zdaniem analityków Agencji z uwagi na fakt, iż szczepionka 4w1 jest szczepionką finansowaną w ramach PSO, o czym świadczy ogłoszony przetarg z 2020 roku (ZZP-05/20) szczepionka ta powinna stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji. Z tego względu w ramach oszacowań własnych analitycy Agencji przeprowadzili porównanie kosztów stosowania szczepionki Hexacima ze szczepionką 4w1 + Hib + WZW B. Wyniki oszacowań wskazują, że zastosowanie 4 dawek szczepionki Hexacima w miejsce schematu szczepień z uwzględnieniem szczepionki 4w1 + Hib + WZW B u jednego dziecka z perspektywy płatnika wiązać się będzie z [redacted] wynoszącymi ok. [redacted]. Z perspektywy wspólnej wyniki oszacowań wykazały, że zmiana szczepionek na Hexacima wiązać się będzie ze [redacted].

Progowe ceny zbytu netto zostały oszacowane w taki sposób aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnej była równa zero z uwzględnieniem nowych danych z przetargów dla porównania Hexacima vs PSO standardowe, vs PSO w grupie ryzyka (5w1) oraz vs szczepionka 4w1 + WZW B + Hib. Wyniki oszacowań wskazują, że dla każdego porównania oszacowane z perspektywy płatnika publicznego progowe CZN są [redacted] od ceny wnioskowanej.

Z uwagi na [redacted] w opinii Agencji szczepionka Infanrix Hexa stanowi komparator dla wnioskowanej interwencji. W AWA przedstawiono porównanie cen obu szczepionek, na podstawie cen z wniosków refundacyjnych oraz na podstawie cen na stronach internetowych. Zgodnie z informacjami znalezionymi na stronach internetowych aptek, szczepionkę Infanrix Hexa można zakupić w cenie od 183,79 PLN do 242,04 PLN. Z kolei zgodnie z informacjami wnioskodawcy na rynku prywatnym szczepionkę Hexacima można kupić w cenie od [redacted]. Natomiast zgodnie z informacjami z wniosków refundacyjnych cena detaliczna

szczepionki Hexacima wynosi [REDAKTOWANE], a szczepionki Infanrix Hexa [REDAKTOWANE]. [REDAKTOWANE]

Ponieważ szczepionka Hexacima nie ma udowodnionej w randomizowanych badaniach klinicznych wyższości nad refundowanymi szczepionkami w ramach PSO w ocenie analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji. Zgodnie z założeniem przyjętej techniki analitycznej zakłada się brak różnic w skuteczności pomiędzy wnioskowaną interwencją a refundowanymi komparatorami. Z tego względu do niniejszych oszacowań przyjęto, że szczepionką o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania jest schemat szczepień w ramach standardowego PSO (tj. DTwP + IPV + Hib + WZW B), gdyż jest tańszy od schematu szczepień 5w1 + WZW B. Wartość urzędowej ceny zbytu (UCZ) szczepionki Hexacima, przy której koszt jej stosowania dla płatnika publicznego nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanego schematu szczepień w ramach standardowego PSO wynosi [REDAKTOWANE] w wariancie [REDAKTOWANE]. Wartość ta jest [REDAKTOWANE] niż oszacowana UCZ na podstawie wnioskowanej ceny zbytu netto szczepionki Hexacima ([REDAKTOWANE]). Oszacowania uwzględniają najnowsze dane z przetargów.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Populację docelową, wskazaną w analizie wnioskodawcy stanowią dzieci od 6 tygodnia życia do ukończonych 24 miesięcy życia, bez przeciwwskazań do szczepienia przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym Hib.

[REDAKTOWANE]

W związku z pojawieniem się nowych wyników przetargów dla analizowanych szczepionek, analitycy Agencji zaktualizowali oszacowania wnioskodawcy o nowe dane cenowe. [REDAKTOWANE]

Wnioskodawca przedstawił również obliczenia wyników scenariuszy skrajnych analizy, które wykazały, że maksymalny przewidywany przez wnioskodawcę [REDAKTOWANE]

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 pozytywne rekomendacje refundacyjne: francuską dla preparatu Hexyon (HAS 2015) oraz nowozelandzką dla preparatu Hexaxim (PTAC 2015). W uzasadnieniu obu rekomendacji podkreślano równoważność szczepionki Hexacima względem już stosowanej szczepionki Infanrix Hexa oraz przyjazną formę podania (gotowy preparat w ampułko-strzykawce).

## 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 weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach wszystkich analiz</b>		
<p>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. Wytoczne 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) i z tego względu nie ma podstaw aby stanowiła komparator dla produktu Hexacima. Jednakże zgodnie z zamówieniem publicznym nr ZZP-05/20 prowadzonym przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia (data ogłoszenia 2019-08-14) refundowana u dzieci z przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki DTP, oprócz szczepionek 5 w 1, jest również szczepionka 4 w 1 (DTaP-IPV), która powinna zostać uwzględniona jako komparator w analizach.</p> <p>[redacted] należy przyjąć szczepionkę Infanrix Hexa jako komparator i uwzględnić w pozostałych analizach.</p>	NIE	<p>Wnioskodawca nie uwzględnił w ramach analiz jako komparatora szczepionki 4w1 (DTaP-IPV) oraz szczepionki alternatywnej dla Hexacima - Infanrix Hexa. Analitycy Agencji na podstawie dowodów zebranych przed wnioskiem podsumowali dane kliniczne dotyczące porównania powyższych technologii oraz przeprowadzili oszacowania różnicy kosztów dla porównań Hexacima vs szczepionka 4w1 + Hib + WZW B oraz zestawili ceny Hexacima vs Infanrix Hexa..</p>
<b>W ramach analizy ekonomicznej</b>		
<p>Analiza podstawowa nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono zestawienia wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania szczepionki Hexacima oraz komparatorów. Ponadto nie skomentowano różnic w efektywności porównywanych technologii medycznych, na które wskazuje analiza kliniczna. W ramach analizy ekonomicznej należałoby przedstawić argumentację dla przyjętej techniki analitycznej w odniesieniu do każdego z komparatorów.</p>	TAK	<p>Wnioskodawca przygotował zestawienie wyników zdrowotnych. Wskazał na brak różnic między szczepionką Hexacima a komparatorami w zakresie skuteczności i pewne różnice w zakresie bezpieczeństwa.</p>
<b>W ramach analizy wpływu na budżet</b>		
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub</p>	TAK	[redacted]

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<b>W ramach wszystkich analiz</b>		
<p>decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). Tym samym nie spełniony jest również § 6 ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia.</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u></p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>		<p>[Redacted]</p>

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

### Analiza problemu decyzyjnego:

- W ramach przedłożonych analiz nie porównano się z refundowaną dla dzieci z grupy ryzyka szczepionką 4w1 (DTaP-IPV) oraz z dostępną na rynku polskim i kupowaną przez rodziców z własnych środków szczepionką 6w1 Infanrix Hexa.
- Nie przedstawiono związku przyjętych zastępczych (surogatowych) punktów końcowych z klinicznie istotnymi punktami końcowymi.

### Analiza kliniczna:

- Nie oceniono wiarygodności zewnętrznej wyników badań np. względem wyników innych przeglądów systematycznych dla szczepionki Hexacima/szczepionek sześciowalentnych.
- Nie przedstawiono danych cząstkowych użytych do przeprowadzenia porównania pośredniego między szczepionką Hexacima a schematem szczepień zawierającym szczepionkę DTwP.

### Analiza ekonomiczna:

- Zdaniem analityków Agencji z uwagi na krótki horyzont analizy nie było potrzeby uwzględniać dyskontowania kosztów.

### Analiza wpływu na budżet:

Brak.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Becerra 2012** Becerra Aquino AG, Gutierrez Brito M, Aranza Doniz CE, et al. A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. *Vaccine*. 2012;30(45):6492–500.
- Bulik 2018** Bulik N-B, Busca C, Farcas A, et al., Hexavalent vaccine in europe: safety data from the randomized clinical trials, *Farmacía*, 2018, Vol. 66, 5.
- Ceyhan 2017** Ceyhan M, Yıldırım 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.
- Chatterjee 2012** Chatterjee Sm Pant M, Haldar P, et al., Current costs & projected financial needs of India's Universal Immunization Programme, *Indian J Med Res*. 2016 Jun;143(6):801-808.
- Chiappini 2019** Chiappini E, Petrolini C, Sandini E, et al., Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology, *Expert Rev Vaccines*, 2019 May;18(5):523-545.
- Duszynski 2016** Duszynski K, M, Pratt N, M, Lynch J, W, et al., 898. Is Mortality Associated with Combination DTPa Vaccines? A Linkage Study Among Australian Children Using 12 Years of Data, Abstract.
- Duszynski 2019** Duszynski K, M, Pratt N, L, Lynch J, W, et al., Use of different combination diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines does not increase risk of 30-day infant mortality. A populationbased linkage cohort study using administrative data from the Australian Childhood Immunisation Register and the National Death Index, 2019.
- Guo 2013** Gua B, Page A, Wang H, et al., Systematic review of reporting rates of adverse events following immunization: An international comparison of post-marketing surveillance programs with reference to China, *Vaccine* 31 (2013) 603– 617.
- Guerra 2009** Guerra F, A, Blatter M, M, Greenberg D, P, et al., Safety and immunogenicity of a pentavalent vaccine compared with separate administration of licensed equivalent vaccines in US infants and toddlers and persistence of antibodies before a preschool booster dose: a randomized, clinical trial, *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):301-12.
- Jefferson 2003** Jefferson T, Rudina M, DiPietrantonj C, Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children, *Vaccine* 21 (2003) 2003–2014.
- Kim 2017** Kim Y-K, Vidor E, Kim H, M, et al., Immunogenicity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP\_T hexavalent vaccine compared with the standard of care in infants in the Republic of Korea, 2017.
- Kosalaraksa 2011** Kosalaraksa P, Thisyakorn U, Benjaponpitak S, Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B//PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants, *International Journal of Infectious Diseases* 15 (2011) e249–e256.
- Lanata 2012** Lanata C, Zambrano B, Ecker L, et al. 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.
- Li 2011** Li R, C, Li F, X, Li Y, P, et al., Immunogenicity and safety of a pentavalent acellular pertussis combined vaccine including diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus and conjugated Haemophilus Influenzae type b polysaccharide for primary vaccination at 2, 3, 4 or 3, 4, 5 months of age in infants in China, *Vaccine* 29 (2011) 1913–1920.
- Lopez 2017** Lopez P, Mohs A, A, Vásquez A, A, et al., Randomized Controlled Study of a Fully Liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T Hexavalent Vaccine for Primary and Booster Vaccinations of Healthy Infants and Toddlers in Latin America, *The Pediatric Infectious Disease Journal* Volume 36, Number 11, November 2017.
- Macias 2012** Macias M, Lanata C, F, Zambrano B, et al., Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at two, four and six months of age compared with licensed vaccines in Latin America, *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Aug;31(8):e126-32.
- Mansour-Ghanaei 2016** Mansour-Ghanaei R, Moradi-Lakeh M, Shakerian S, et al., Acellular pertussis vaccine efficacy: An updated systematic review and meta –analysis, *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran (MJIRI)*, 29 November 2016.
- McCormack 2013** McCormack P, DTaP-IPV-Hep B-Hib vaccine (Hexaxim®) : a review of its use in primary and booster vaccination, *Paediatr Drugs*. 2013 Feb;15(1):59-70.
- Nolan 2001** Nolan T, Hogg G, Darcy M-A, A combined liquid Hib (PRP-OMPC), hepatitis B, diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis vaccine: controlled studies of immunogenicity and reactogenicity, *Vaccine* 19 (2001) 2127–2137.
- Patterson 2017** Patterson J, Kagina B, M, Gold M, et al., Adverse events following primary and secondary immunisation with whole-cell pertussis: a systematic review protocol Patterson J, et al. *BMJ Open* 2017.
- Patterson 2018** Patterson J, Kagina B, M, Gold M, et al., Comparison of adverse events following immunisation with acellular and whole-cell pertussis vaccines: A systematic review, *Vaccine* 36 (2018) 6007–6016
- Poolman 2001** Poolman J, Kaufhold A, Grave D, D, et al., Clinical relevance of lower Hib response in DTPa-based combination vaccines, *Vaccine* 19 (2001) 2280–2285.

<b>Prymula 2018</b>	Prymula R, Kieninger, D, Feroldi E, Immunogenicity and Safety of Primary and Booster Vaccinations of a Fully Liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T Hexavalent Vaccine in Healthy Infants and Toddlers in Germany and the Czech Republic, The Pediatric Infectious Disease Journal Volume 37, Number 8, August 2018.
<b>Syed 2019</b>	Syed Y, Y, DTaP-IPV-HepB-Hib Vaccine (Hexyon®): An Updated Review of its Use in Primary and Booster Vaccination, Pediatric Drugs (2019) 21:397–408.
<b>Tregnaghi 2011</b>	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.
<b>Tregnaghi 2012</b>	Tregnaghi M, W, Zambrano B, Santos-Lima E, Ant body 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.
<b>Vesikari 2017</b>	Vesikari T, Becker T, Vertruyen A, F, et al., A Phase III Randomized, Double-blind, Clinical Trial of an Investigational Hexavalent Vaccine Given at Two, Three, Four and Twelve Months, The Pediatric Infectious Disease Journal Volume 36, Number 2, February 2017.
<b>Zhang 2011</b>	Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, Halperin SA, Acellular vaccines for preventing whooping cough in children (Review), The Cochrane Collaboration, 2011.
<b>Zhang 2012</b>	Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, Halperin SA, Acellular vaccines for preventing whooping cough in children (Review), The Cochrane Collaboration, 2012.
<b>Zhang 2014</b>	Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, Halperin SA, Acellular vaccines for preventing whooping cough in children (Review), The Cochrane Collaboration, 2014.

#### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>ACIP 2019</b>	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.
<b>CDCP 2020</b>	Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule for ages 18 years or younger, US 2020. <a href="https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf">https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf</a> ; [data dostępu: 26.09.2020r.]
<b>ECDC 2020 krztusiec</b>	Pertussis: Recommended vaccinations <a href="https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=3&amp;SelectedCountryIdByDisease=-1">https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=3&amp;SelectedCountryIdByDisease=-1</a> ; [data dostępu: 26.09.2020r.]
<b>ECDC 2020 WZW B</b>	Hepatitis B: Recommended vaccinations <a href="https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=6&amp;SelectedCountryIdByDisease=-1">https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=6&amp;SelectedCountryIdByDisease=-1</a> ; [data dostępu: 26.09.2020r.]
<b>ECDC 2020 błonica</b>	Diphtheria: Recommended vaccinations <a href="https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=1&amp;SelectedCountryIdByDisease=-1">https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=1&amp;SelectedCountryIdByDisease=-1</a> ; [data dostępu: 26.09.2020r.]
<b>ECDC 2020 tężec</b>	Tetanus: Recommended vaccinations <a href="https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=2&amp;SelectedCountryIdByDisease=-1">https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=2&amp;SelectedCountryIdByDisease=-1</a> ; [data dostępu: 26.09.2020r.]
<b>ECDC 2020 poliomyelitis</b>	Poliomyelitis: Recommended vaccinations <a href="https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=4&amp;SelectedCountryIdByDisease=-1">https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=4&amp;SelectedCountryIdByDisease=-1</a> ; [data dostępu: 26.09.2020r.]
<b>ECDC 2020 HiB</b>	Haemophilus Influenzae Type B Infection: Recommended vaccinations <a href="https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=5&amp;SelectedCountryIdByDisease=-1">https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId=5&amp;SelectedCountryIdByDisease=-1</a> ; [data dostępu: 26.09.2020r.]
<b>HAS 2015</b>	HEXYON, hexavalent vaccine against diphtheria, tetanus, poliomyelitis, pertussis, Haemophilus influenzae type b infections, hepatitis B, July 2015, <a href="https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-04/hexyon_summary_ct14330.pdf">https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-04/hexyon_summary_ct14330.pdf</a> [data dostępu 08.10.2020]
<b>Komunikat GIS</b>	Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 16 października 2019 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2020, <a href="http://dzienn.kmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/87/journal/5727">http://dzienn.kmz.mz.gov.pl/api/DUM_MZ/2019/87/journal/5727</a> , data dostępu: 26.08.2020r.
<b>NHS 2019</b>	The UK immunisation schedule, december 2019 <a href="https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/855727/Greenbook_chapter_11_UK_Immunisation_schedule.pdf">https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/855727/Greenbook_chapter_11_UK_Immunisation_schedule.pdf</a> ; [data dostępu: 26.09.2020r.]
<b>PTAC 2015</b>	Immunisation Subcommittee of PTAC Meeting held 28 October 2015 <a href="https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-immunisation-subcommittee-minutes-2015-10.pdf">https://www.pharmac.govt.nz/assets/ptac-immunisation-subcommittee-minutes-2015-10.pdf</a> [data dostępu 08.10.2020 r.]
<b>WHO 2020</b>	WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2020 global summary <a href="https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules?sc%5B%5D=EURO&amp;sc%5Bd%5D=&amp;sc%5Bv%5D%5B%5D=DTAPHIBHEPBIPV&amp;sc%5BOK%5D=OK">https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules?sc%5B%5D=EURO&amp;sc%5Bd%5D=&amp;sc%5Bv%5D%5B%5D=DTAPHIBHEPBIPV&amp;sc%5BOK%5D=OK</a> ; [data dostępu: 26.09.2020r.]

Pozostałe publikacje	
<b>ChPL Hexacima</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Hexacima <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hexacima-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hexacima-epar-product-information_pl.pdf</a> [data dostępu 08.10.2020 r.]
<b>Komunikat NIK 2016</b>	<a href="https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-szczepieniach-ochronnych.html">https://www.nik.gov.pl/aktualnosci/nik-o-szczepieniach-ochronnych.html</a> , [data dostępu 29.09.2020]
<b>NIZP-PZH 2020</b>	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego-Państwowy Zakład Higieny, <a href="https://szczepienia.pzh.gov.pl/">https://szczepienia.pzh.gov.pl/</a> ; [data dostępu 28.09.2020]
<b>Potyra 2017</b>	Potyra M, Prognoza ludności gmin na lata 2017 – 2030, Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych i Rynku Pracy, Warszawa, sierpień 2017.
<b>Rekomendacja 166/2013</b>	nr Rekomendacja nr 166/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Infanrix-IPV/Hib szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typu b, 0,5 ml proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/256/REK/RP_166_2013_Infanrix.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/256/REK/RP_166_2013_Infanrix.pdf</a> [data dostępu 08.10.2020 r.]
<b>Rekomendacja 145/2014</b>	nr Rekomendacja nr 145/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją leku Pentaxim, proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 1 dawka (0,5 ml), kod EAN 5909990625260. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/077/REK/RP_145_2014_Pentaxim.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/077/REK/RP_145_2014_Pentaxim.pdf</a> [data dostępu 08.10.2020 r.]
<b>Stanowisko 245/2013</b>	RP nr Stanowisko Rady Przejrzystości nr 245/2013 z dnia 25 listopada 2013 r. w sprawie oceny szczepionki Infanrix-IPV/Hib we wskazaniu: „Szczepionka INFANRIX-IPV/Hib jest wskazana do czynnego uodporniania dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i zakażeniom Haemophilus influenzae typ b. Szczepionka Infanrix jest również zalecana jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw Haemophilus influenzae typ b. Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia”. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/256/SRP/U_36_548_131125_stanowisko_245_Infanrix_szczepionka.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/256/SRP/U_36_548_131125_stanowisko_245_Infanrix_szczepionka.pdf</a> [data dostępu 08.10.2020 r.]
<b>Stanowisko 171/2014</b>	RP nr Stanowisko Rady Przejrzystości nr 171/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. w sprawie oceny leku Pentaxim (kod EAN: 5909990625260) we wskazaniach: zapobieganie błonicy, tężcowi, krztuścowi i poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez Haemophilus influenzae typ b (takim jak zapalenie opon mózgowordzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni i inne), w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia, w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/077/SRP/U_21_320_140609_stanowisko_171_Pentaxim_w_ref.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2014/077/SRP/U_21_320_140609_stanowisko_171_Pentaxim_w_ref.pdf</a> [data dostępu 08.10.2020 r.]



## 15. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] Hexacima – szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i Haemophilus Influenzae typu b. Analiza problemu decyzyjnego. HealthQuest, Warszawa 2020
- Zał. 2. [REDACTED]. Hexacima – szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i Haemophilus Influenzae typu b. Analiza kliniczna. HealthQuest, Warszawa 2020
- Zał. 3. [REDACTED] Hexacima – szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i Haemophilus Influenzae typu b. Analiza minimalizacji kosztów. HealthQuest, Warszawa 2020
- Zał. 4. [REDACTED] Hexacima – szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i Haemophilus Influenzae typu b. Analiza wpływu na budżet. HealthQuest, Warszawa 2020
- Zał. 5. [REDACTED] Hexacima – szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i Haemophilus Influenzae typu b. Analiza racjonalizacyjna. HealthQuest, Warszawa 2020
- Zał. 6. [REDACTED] Hexacima – szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i Haemophilus Influenzae typu b. Aneks odpowiedzi na minimalne wymagania. HealthQuest, Warszawa 2020