

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Wysokoskojarzona szczepionka
Infanrix[®]-IPV/Hib w profilaktyce błonicy,
tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń
wywoływanych przez *Haemophilus influenzae*
typ b u dzieci do 36. miesiąca życia
– analiza problemu decyzyjnego**



© [Redacted]

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Raport wykonano na zlecenie firmy *GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	5
2. INDEKS SKRÓTÓW	6
3. PROBLEM DECYZYJNY	8
3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego	8
3.1.1. Populacja	8
3.1.1.1. Problem zdrowotny	9
3.1.1.2. Profilaktyka błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis i zakażeń wywoływanych przez Hib - istniejąca praktyka oraz wytyczne postępowania klinicznego	13
3.1.1.3. Wyszczepialność	16
3.1.2. Interwencja oceniana	17
3.1.2.1. Wskazania	18
3.1.2.2. Dawkowanie [4]	18
3.1.2.3. Przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania [4]	19
3.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji preparatu Infanrix®-IPV/Hib [4]	20
3.1.2.5. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych	20
3.1.2.6. Status finansowania ocenianej interwencji w innych państwach	21
3.1.2.1. Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji z innymi szczepionkami, które mogą być stosowane u dzieci do 36. miesiąca życia	21
3.1.3. Interwencja alternatywna	23
3.1.3.1. Program Szczepień Ochronnych na rok 2013	26
3.1.3.2. Pentaxim®	27
3.1.3.3. Aktualny stan finansowania terapii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce	28
3.1.3.1. Pentaxim® w koadministracji z innymi szczepionkami, które mogą być stosowane u dzieci do 36. miesiąca życia	30
3.1.4. Efekty zdrowotne	31
3.1.5. Typ badania	32
4. ZAŁĄCZNIK 1	33
4.1. Podsumowanie	33
5. SPIS TABEL	34
6. SPIS WYKRESÓW	35
7. PIŚMIENNICTWO	36

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	Specjalista ds. farmakoekonomiki	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ✓ Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	Starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej ✓ Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	Starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	✓ Tworzenie koncepcji merytorycznej ✓ Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	Konsultant	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej
[REDAKTOWANE]	Ekspert	✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Ekspert kliniczny: konsultacje w ramach analizy

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	Ekspert medyczny	✓ Wsparcie merytoryczne, potwierdzenie wyboru komparatora

Data zakończenia prac nad dokumentem: lipiec 2013 r.

Dane kontaktowe:

[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]

2. INDEKS SKRÓTÓW

AAFP	Amerykańska Akademia Lekarzy Rodzinnych (ang. <i>American Academy of Family Physicians</i>)
AAP	Amerykańska Akademia Pediatrii (ang. <i>American Academy of Pediatrics</i>)
ACIP	Komitet Doradczy ds. Immunizacji (ang. <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>)
amp-strz	ampułko-strzykawka
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
aP	bezkomórkowa komponenta krztuśca (ang. <i>acellular pertussis</i>)
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna produktów leczniczych (ang., <i>Anatomical Therapeutic Chemical Classification System</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
DTP	skojarzona szczepionka przeciwko błonicy (D, ang. <i>diphtheria</i>), tężcowi (T, ang. <i>tetanus</i>) i krztuścowi (P, ang. <i>pertussis</i>)
DTPa	skojarzona szczepionka przeciwko błonicy (D, ang. <i>diphtheria</i>), tężcowi (T, ang. <i>tetanus</i>) i krztuścowi (bezkomórkowa) (Pa, ang. <i>acellular pertussis</i>)
DTPw	skojarzona szczepionka przeciwko błonicy (D, ang. <i>diphtheria</i>), tężcowi (T, ang. <i>tetanus</i>) i krztuścowi (pełnokomórkowa) (Pw, ang. <i>whole-cell pertussis</i>)
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EPI	Rozszerzony Program Szczepień (ang. <i>Expanded Program on Immunization</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
fiol.	fiolka
GACVS	Światowy Komitet Doradczy ds. Bezpieczeństwa Szczepień (ang. <i>The Global Advisory Committee on Vaccine Safety</i>)
GMC	średnia geometryczna stężenia przeciwciał w surowicy (ang. <i>geometric mean antibody concentration</i>)
GMT	średnia geometryczna miana przeciwciał w surowicy (ang. <i>geometric mean titer</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HbsAg	antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B virus</i>)
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> typ b
IPV	inaktywowana szczepionka przeciw poliomyelitis (ang. <i>inactivated polio vaccine</i>)

j.m.	jednostka międzynarodowa
LBW	mała masa urodzeniowa (ang. <i>low birth weight</i>)
mg	miligram
ml	mililitr
µg	mikrogram
m.ż.	miesiąc życia
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NIZP	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego
OPV	żywa, doustna szczepionka przeciw <i>poliomyelitis</i> (ang. <i>oral polio vaccine</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICOS	populacja (ang. <i>population</i>), interwencja (ang. <i>intervention</i>), komparatory (ang. <i>comparators</i>), wyniki efektów zdrowotnych (ang. <i>outcomes</i>), typ badania (ang. <i>study</i>)
PSO	Program Szczepień Ochronnych
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PZH	Państwowy Zakład Higieny
rDNA	rekombinowany kwas deoksyrybonukleinowy
r.ż.	rok życia
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
wP	pełnokomórkowa komponenta krztuśca (ang. <i>whole-cell pertussis</i>)
WZW typu A	wirusowe zapalenie wątroby typu A
WZW typu B	wirusowe zapalenie wątroby typu B

3. PROBLEM DECYZYJNY

3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem niniejszego opracowania jest jasne sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych dla ocenianej interwencji - szczepionki pięciowalentnej (Infanrix®-IPV/Hib) stosowanej w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b.

Przedmiotem niniejszego opracowania jest również analiza wytycznych postępowania klinicznego w zapobieganiu następującym chorobom: błonica, tężec, krztusiec, *poliomyelitis* oraz zakażenia wywołane przez *Haemophilus influenzae* typ b, oraz przegląd krajowych i zagranicznych decyzji i rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (szczepionki pięciowalentnej Infanrix®-IPV/Hib). Analiza problemu decyzyjnego oparta została o schemat PICOS.

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

3.1.1. Populacja

Zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem preparat Infanrix®-IPV/Hib stosuje się do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego dzieci do 36. miesiąca życia, które zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem obejmuje się szczepieniami ochronnymi w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b [4].

Epidemiologia

W tabeli poniżej zamieszczono przegląd epidemiologii wszystkich chorób zakaźnych (błonica, tężec, krztusiec, *poliomyelitis* oraz zakażenia wywołane przez *Haemophilus influenzae* typ b), dla których oceniana interwencja (szczepionka Infanrix®-IPV/Hib) stanowi rodzaj profilaktyki. Najnowsze dane dla Polski na rok 2012 zaczerpnięto z raportu Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego i Państwowego Zakładu Higieny [62].

Tabela 1.
Epidemiologia błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez Hib

Problem zdrowotny	Epidemiologia
Błonica (dyfteryt, ang. <i>diphtheria</i>)	Liczba zachorowań ogółem* : brak zachorowań od roku 2001; w 2000 roku: liczba zachorowań 1 Zapadalność* : 0/100 000 przypadków od 2001 roku; 0,003/100 000 przypadków w roku 2000 [68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 63, 64, 65, 66, 77, 61, 62].
Krztusiec (koklusz, ang. <i>pertussis</i>)	Liczba zachorowań ogółem* : 1669 (w 2011r) oraz 4684 (w 2012r) Zapadalność* : 4,33/100 000 przypadków (w 2011r) oraz 12,16/100 000 przypadków (w 2012r) [61, 62]. Średnia zapadalność na krztusiec oszacowana na podstawie danych pochodzących z nadzoru epidemiologicznego w krajach europejskich różniła się znacznie w 2008 r., mieściła się w zakresie 0,0-82,2/100 000 przypadków. Średnia zapadalność w Europie

Problem zdrowotny	Epidemiologia
	wynosi około 3/100 000 [76] Wg szacunków WHO rocznie na świecie występuje około 20-40 mln przypadków zachorowań na krztusiec i 200 000-400 000 zgonów z powodu tej choroby, głównie w krajach rozwijających się. W Polsce zapadalność w ciągu ostatniego 50-lecia spadła o ponad 98% [54].
Tężec (ang. tetanus)	Liczba zachorowań ogółem* : tężec noworodków - nie stwierdzono; tężec ogółem - 14 przypadków (w 2011r) oraz 19 przypadków (w 2012r) Zapadalność* : tężec noworodków - 0/100 000 przypadków; tężec ogółem - 0,036/100 000 (w 2011r) oraz 0,049/100 000 (w 2012r) [61, 62]. W Polsce po wprowadzeniu szczepień masowych liczba zachorowań spadła do < 50 przypadków rocznie (w 2003 r. zgłoszono 30 zachorowań, zapadalność 0,08/100 000 przypadków). W krajach Afryki, Azji i Ameryki Płd. zapadalność wynosi około 40/100 000 przypadków [54].
Poliomyelitis (nagminne porażenie dziecięce, wirusowe zapalenie rogów przednich rdzenia kręgowego, choroba Heinego-Medina)	Liczba zachorowań ogółem* : zachorowania wywołane dzikim wirusem (lata 2010-2012) – nie stwierdzono; zachorowania wywołane wirusem pochodzenia szczepionkowego: w 2011 i 2012 r. – brak, w 2010 r. - 1 przypadek; Zapadalność* : zachorowania wywołane dzikim wirusem (lata 2010-2012) - 0/100 000 przypadków, zachorowania wywołane wirusem pochodzenia szczepionkowego (w 2011 i 2012r.) - 0/100 000 przypadków, (w 2010 r. - 0,003/100 000 przypadków) [61, 62]. W 2002 roku na świecie zanotowano ponad 1900 przypadków zachorowań wywołanych dzikim wirusem polio. Wszystkie dotyczyły krajów afrykańskich. W roku 2005 wystąpiło w Afryce i Azji ponad 700 zachorowań endemicznych oraz około 900 zawleczonych, głównie z Indonezji i Jemenu. Pozostałe części świata zgodnie z raportami WHO uznaje się za wolne od polio [54].
Zakażenia wywołane przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib, ang. <i>Haemophilus influenzae type b infections</i>)	Liczba zachorowań ogółem* : Hib inwazyjna– 31 przypadków (w 2011r) oraz 33 przypadków (w 2012r); Zapadalność* : Hib inwazyjna - 0,08/100 000 przypadków (w 2011r) oraz 0,09/100 000 przypadków (w 2012r) [61, 62]. Ocena się, że na świecie występuje około 3 mln zakażeń Hib o ciężkim przebiegu i 400 000-700 000 zgonów wśród małych dzieci. Zakażenia Hib rzadko występują u dzieci poniżej 3 m.ż. oraz u dzieci powyżej 6 r.ż., a szczyt zachorowań występuje pomiędzy 4 a 18. m.ż. [54].

*dane polskie na lata 2011 i 2012 dla populacji ogólnej

3.1.1.1. Problem zdrowotny

Definicja

W tabeli poniżej zdefiniowano wszystkie choroby zakaźne (błonica, tężec, krztusiec, poliomyelitis oraz zakażenia wywołane przez *Haemophilus influenzae* typ b), dla których oceniana interwencja (szczepionka Infanrix®-IPV/Hib) stanowi rodzaj profilaktyki.

Tabela 2.
Definicje błonicy, tężca, krztusica, poliomyelitis oraz zakażeń wywoływanych przez Hib

Problem zdrowotny	Definicja
Błonica	Ostra bakteryjna choroba zakaźna występująca najczęściej u dzieci i niemowląt wywołana przez szczepy maczugowca błonicy (<i>Corynebacterium diphtheriae</i> i <i>Corynebacterium ulcerans</i>) powodującą naloty na błonach śluzowych oraz nieprawidłowości w funkcjonowaniu układu oddechowego [54]
Krztusiec	Bakteryjna choroba zakaźna wywołana przez pałeczkę krztusica (<i>Bordetella pertusis</i>), przebiegająca pod postacią zapalenia oskrzeli o przewlekającym się charakterze, z ciężkimi napadami kaszlu [81, 54]
Tężec	Choroba układu nerwowego o ostrym przebiegu wywołana neurotoksyną bakteryjną wytwarzaną przez <i>Clostridium tetani</i> , charakteryzującą się zwiększonym napięciem i silnymi skurczami mięśni szkieletowych wynikającymi z zaburzeń w przewodnictwie nerwowo-mięśniowym [81, 54]
Poliomyelitis	Ostra, wirusowa choroba zakaźna wywołana przez poliovirusy, które pod względem antygenowym zostały zróżnicowane na trzy typy: I, II oraz III [81, 54]
Zakażenia wywoływane przez Hib	Choroba wywołana jest przez gram-ujemną pałeczkę <i>Haemophilus influenzae</i> typ b, może prowadzić do wielu chorób, m.in. zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych [58, 19]

Etiologia i patogeneza

W poniższej tabeli zamieszczono opis etiologii i patogenezy chorób zakaźnych (błonica, tężec, krztusiec, poliomyelitis oraz zakażenia wywoływane przez *Haemophilus influenzae* typ b), dla których oceniana interwencja (szczepionka Infanrix®-IPV/Hib) stanowi rodzaj profilaktyki.

Tabela 3.
Etiologia i patogeneza błonicy, tężca, krztusica, poliomyelitis oraz zakażeń wywoływanych przez Hib

Problem zdrowotny	Etiologia i patogeneza
Błonica	Czynnik etiologiczny: gram-dodatnie tlenowe pałeczki - maczugowiec błonicy (<i>Corynebacterium diphtheriae</i> i <i>Corynebacterium ulcerans</i>). Szczepy te stają się toksynotwórcze tylko po zaatakowaniu przez swoistego bakteriofaga (konwersja lizogenna). Bakteria działa dwójako na organizm człowieka: (I) miejscowo tworząc błony rzekome z bakterii oraz obumarłych fragmentów śluzówki lub, w przypadku odmiany skórnej – skóry. Błony te dosyć głęboko zagnieżdżają się w tkance; (II) na cały organizm - jeśli nastąpiła konwersja fagowa dochodzi do wytwarzania egzotoksyny). Do zakażenia dochodzi głównie drogą kropelkową lub w wyniku bezpośredniego kontaktu z chorym albo nosicielem. Konieczna izolacja osoby zakażonej od otoczenia. Okres inkubacji: 2-5 dni [81, 16, 39].
Krztusiec	Czynnik etiologiczny: gram-ujemna pałeczka tlenowa <i>Bordetella pertusis</i> wytwarzająca toksynę krztuscową, która powoduje martwicę nabłonka dróg oddechowych prowadząc do zaburzeń wydzielania śluzu i silnego odruchu kaszlowego. Do zakażenia dochodzi głównie drogą kropelkową, sporadycznie przez dotyk lub kontakt z przedmiotami używanymi przez zakażonego. Okres wylęgania wynosi 5-21 dni. Zakaźność dla osób z otoczenia wynosi 80% [81, 39].

Problem zdrowotny	Etiologia i patogeneza
Tężec	<p>Czynnik etiologiczny: gram-dodatnia laseczka <i>Clostridium tetani</i>, bezwzględnie beztlenowa, wytwarzająca przetrwalniki, produkująca toksynę – tetanospasmina, która przedostaje się do rdzenia kręgowego i pnia mózgu nieodwracalnie blokując wydzielanie neuroprzekaźników i znosi ich hamujący wpływ na napięcie mięśni szkieletowych.</p> <p>Droga zakażenia: najczęściej zraniona skóra, chory nie zakaża osób z otoczenia.</p> <p>Okres wylegania: 2-14 dni [81].</p>
Poliomyelitis	<p>Czynnik etiologiczny: trzy typy poliovirusów – 1, 2 oraz 3 należące do rodzaju <i>Enterovirus</i>.</p> <p>Droga zakażenia: głównie drogą pokarmową przez przedmioty i środki spożywcze zakażone wydzielinami z gardła lub kałem oraz drogą kropelkową. Najczęstszym źródłem zakażenia jest bezpośredni kontakt z chorym człowiekiem. Poliovirusy dostają się do organizmu przez usta lub nos.</p> <p>Okres wylegania wynosi od 7 do 14 dni [54, 22]</p>
Zakażenia wywołane przez Hib	<p>Czynnik etiologiczny: gram-ujemna pałeczka <i>Haemophilus influenzae</i> typ b, forma otoczkowa bakterii o silnie patogennym działaniu.</p> <p>Droga zakażenia: bezpośredni kontakt z nosicielem lub chorą osobą. Dziecko zakażone Hib zachoruje, jeśli bakterie, które trafiły na śluzówki jego nosa i gardła, przedostaną się do krwi.</p> <p>Okres wylegania jest prawdopodobnie krótki, od 2 do 4 dni [19].</p>

Obraz kliniczny

W tabeli poniżej zestawiono objawy kliniczne charakterystyczne dla analizowanych chorób zakaźnych, tj. błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b.

Tabela 4.
Obraz kliniczny błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez Hib

Problem zdrowotny	Obraz kliniczny
Błonica	<p>Objawy dotyczą głównie obszaru nosogardła. Szczepy toksyczne wywołują błonicę poprzez pomnożenie wydzielającej się toksyny błonicznej w nosogardle, co prowadzi do uszkodzeń skóry.</p> <p>Do objawów należą także: gorączka, złe samopoczucie, ból gardła, błoniaste naloty na śluzówkach (migdałki, gardło, krtań) oraz powiększenie węzłów chłonnych. Błonnicze zapalenie, wywołuje zmiany, które zwykle składają się z fibryny, bakterii i komórek zapalnych [54, 27].</p>
Krztusiec	<p>W przebiegu wyróżnia się trzy stadia: (I) okres nieżytowy (1-2 tyg.) – objawy grypopodobne, niska gorączka lub brak, pod koniec kaszel nocny, suchy później napadowy; (II) okres napadowego kaszlu (4-6 tyg.) - napady duszącego kaszlu, wdech z głośnym świstem krtańowym. Odkrztuszanie gęstej, lepkiej wydzieliny. W czasie napadów możliwy obrzęk i sinica twarzy, u noworodków i małych dzieci możliwy bezdech, drgawki; (III) okres zdrowienia (3-4 m-ce) – kaszel ustępuje, okresowo – podczas wysiłku lub w czasie innego zakażenia – może się nasilić [81].</p>
Tężec	<p>Okres zwiastunowy: niepokój, gorsze samopoczucie, wzmożone napięcie mięśni, nasiloną potliwość, ból głowy, bezsenność, ból i parestezje wokół rany.</p> <p>Postać uogólniona (najczęstsza): zwiększone napięcie i skurcze mięśni bez zaburzeń świadomości, dysfagia, szczękoscisk i „uśmiech</p>

Problem zdrowotny	Obraz kliniczny
	<p>sardoniczny” (zwiększone napięcie m.okrężnego ust), wygięcie tułowia w łuk w stronę grzbietową, zgięcie kończyn górnych z wyprostowaniem dolnych, zwiększone napięcie m.brzucha, napadowe silne skurcze różnych grup mięśni wyzwalane przez bodźce zewnętrzne, towarzyszy im silny ból, czasem zatrzymanie oddychania w wyniku skurczu przepony; zaburzenia układu wegetatywnego (głównie współczulnego) - nadciśnienie tętnicze, częstoskurcz na zmianę z hipotensją i bradykardią, arytmia, nagłe zatrzymanie krążenia.</p> <p>Postać miejscowa: sztywność mięśni w okolicy zakażonej rany. Niekiedy ustępuje samoistnie lub stanowi okres zwiastunowy tężca uogólnionego [81].</p>
Poliomyelitis	<p>Ze względu na objawy można wyróżnić; postać poronną, oponową oraz porażenną. W 90-95% przypadków zakażenie przebiega bezobjawowo lub z łagodnymi objawami, po których następuje całkowity powrót do zdrowia bez objawów porażennych. Porażenne postaci polio występują u 0,5% przypadków [54].</p>
Zakażenia wywołane przez Hib	<p>Objawy choroby występują u dzieci wrażliwych na zakażenie <i>Haemophilus influenzae</i> typ b i obejmują: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie nagłośni, bakteriemie, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie płuc, oskrzeli, zatok języczka podniebiennego, ucha środkowego, tkanek miękkich oczu, wysoka temperatura, wydzielina śluzowo-ropna w przewodach nosowych, wymioty, stany zapalne gardła. U starszych dzieci i dorosłych zakażenie przebiega zazwyczaj bezobjawowo [58, 19].</p>

Powikłania i rokowanie

W poniższej tabeli zamieszczono opis powikłań oraz rokowań dla analizowanych chorób zakaźnych tj. błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b.

Tabela 5.
Powikłania i rokowania błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywołanych przez Hib

Problem zdrowotny	Powikłania i rokowania
Błonica	<p>Toksyna błonicza przyczynia się do poważnych uszkodzeń wielu narządów, co w przypadku braku leczenia prowadzi do zgonu. Do możliwych powikłań należą: zapalenie mięśnia sercowego, uszkodzenie nerwów, zmiany w nadnerczach, nerkach, wątrobie oraz mięśniach. Szczególnie wrażliwy jest układ nerwowy, a co za tym idzie jego części odpowiedzialne za pracę serca – w błonicy toksycznej najczęstszą przyczyną zgonów jest gwałtowne zatrzymanie krążenia, nierzadko już w pierwszym dniu choroby [81, 54].</p>
Krztusiec	<p>Do najczęstszych powikłań zalicza się: zapalenie ucha środkowego, zapalenie płuc, ropniak opłucnej, rozedma lub niedodma płuc. Największe ryzyko u niemowląt <6.m.ż. i pacjentów z przewlekłymi chorobami współistniejącymi: zapalenie płuc, niedodma, odma opłucnowa; powikłania neurologiczne: drgawki, obrzęk mózgu, krwawienia wewnątrzczaszkowe, encefalopatia niedotleniona; inne: przepuklina, wypadanie odbytnicy, nietrzymanie moczu. U noworodków i niemowląt obserwuje się ciężki przebieg i duże ryzyko powikłań oraz zgonu (~1% <2.m.ż., ~0,5% 2-11.m.ż.) [81].</p>
Tężec	<p>Niewydolność oddechowa, zatrzymanie krążenia, zachłystowe zapalenie płuc, zatorowość płucna, złamania kości, odwodnienie, wtórne zakażenia bakteryjne, rozpad mięśni i mioglobinuria, ciężkie</p>

Problem zdrowotny	Powikłania i rokowania
	zaburzenia psychiczne. Ciężka postać tężca prowadzić może do zgonu chorego. Śmiertelność od ~6% (przypadki o małym lub umiarkowanym nasileniu) do 60% (postać ciężka). Najczęstszą przyczynę zgonu stanowi niestabilność układu wegetatywnego oraz wtórne zakażenia [81].
Poliomyelitis	Poliowirusy namnażają się w jelitach i przedostają się do krwi, która roznosi je do innych części ciała. Jeżeli wirusy dostaną się do ośrodkowego układu nerwowego, mogą wywoływać uszkodzenie nerwów, co może prowadzić do niedowładu lub porażenia mięśni. Powikłania mogą doprowadzić do trwałego kalectwa a nawet zgonu chorego [81, 22].
Zakażenia wywołane przez Hib	Do najczęstszych powikłań zalicza się: ciężki przebieg zapaleń opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie płuc, zapalenie mięśnia sercowego, posocznicy, zapalenie szpiku kostnego, jak również zapalenia stawów, niebezpieczeństwo wystąpienia poważnych powikłań neurologicznych (u 25% zakażonych). Rokowanie zakażeń Hib jest niekorzystne. Wśród zakażonych notuje się wysoką śmiertelność. 6-26% przypadków Hib doprowadza bowiem do wystąpienia gwałtownie rozwijającej się posocznicy. 95% wszystkich zakażeń inwazyjnych wywołanych szczepami <i>Haemophilus influenzae</i> typ b występuje w przypadku dzieci poniżej 5 r.ż. Ryzyko zgonu z powodu zakażenia Hib u dzieci <2 r.ż. wynosi 5%. Zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych wywołanych przez Hib, w 5% przypadkach kończy się śmiercią [58, 17, 42, 33].

3.1.1.2. Profilaktyka błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis i zakażeń wywołanych przez Hib – istniejąca praktyka oraz wytyczne postępowania klinicznego

W poniższej tabeli zamieszczono wytyczne dotyczące profilaktyki analizowanych chorób zakaźnych: błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b.

Tabela 6.
Wytyczne dotyczące profilaktyki błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez Hib

Problem zdrowotny	Wytyczne profilaktyki
Błonica	Szczepionki zawierające toksoid (inaktywowana toksyna) błonicy w zmniejszonej dawce (D) oraz tężcowy (T) skojarzone z antygenami krztuśca (P). Czasem podaje się także łącznie z antygenami polio (IPV), rzadziej w postaci monowalentnej [81]. Szczepienia przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi wykonywane są szczepionką DTP trzykrotnie, w odstępach 6-8 tyg., w 1. roku życia (szczepienie pierwotne) oraz 1 raz w 2.r.ż. (szczepienie uzupełniające). Pierwsza dawka podawana jest w 2.m.ż., po 6-8 tyg. od szczepienia przeciw gruźlicy i WZW typu B, jednocześnie z drugą dawką szczepionki przeciw WZW typu B. Druga dawka – na przełomie 3 i 4 m.ż. Jednocześnie ze szczepionką przeciw poliomyelitis. Trzecia dawka – w 5.m.ż. jednocześnie z drugą dawką przeciw IPV. Dawka czwarta – w 16-18 m.ż., jednocześnie ze szczepionką inaktywowaną przeciw IPV [75]. WHO zaleca, aby, jeśli to możliwe, dodatkowa dawka DTP była podawana po około roku od zakończenia szczepienia pierwotnego [54].
Krztusiec	Profilaktykę stanowią szczepienia ochronne. Obecnie na świecie stosowane są dwa rodzaje szczepionek: szczepionka zawierająca pełnokomórkową bakterię krztuśca oraz szczepionka acelularna (bezkomórkowa), która jest mniej reakto-genna od szczepionki

Problem zdrowotny	Wytyczne profilaktyki
	<p>pełnokomórkowej.</p> <p>Amerykańska Akademia Pediatrii (AAP), Amerykańska Akademia Lekarzy Rodzinnych (AAFP) i Komitet Doradczy ds. Immunizacji (ACIP) zalecają stosować bezkomórkowe (acelularne) szczepionki przeciw krztuścowi.</p> <p>ACIP rekomenduje stosowanie czterech dawek podstawowej serii szczepionki DTaP, podawanych w 2, 4, 6 i 15-18 miesiącu życia [50, 52].</p> <p>W przypadku zakażenia zaleca się chemioprophylaktykę poekspozycyjną oraz izolację chorych [81].</p> <p>Stosowanie szczepionki trójwalentnej – patrz błonica [75].</p> <p>U dzieci z trwałymi przeciwwskazaniami do podania szczepionki pełnokomórkowej przeciw krztuścowi oraz u dzieci urodzonym przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonym z masą urodzeniową poniżej 2500 g stosuje się szczepionkę DTaP z bezkomórkowym komponentem krztuścowym. W miarę możliwości wszystkie dawki serii szczepienia bezkomórkową szczepionką przeciwko krztuścowi (DTaP) należy realizować preparatem jednego producenta [75].</p>
Tężec	<p>Podanie szczepionki skojarzonej lub monowalentnej zawierającej toksoid tężcowy.</p> <p>Metody swoiste: szczepienie, profilaktyka poekspozycyjna.</p> <p>Metody nieswoiste: oczyszczenie rany i jej właściwe opracowanie chirurgiczne [81].</p> <p>Podawanie szczepionki trójwalentnej łącznie z toksoidem błonicy oraz antygenem krztuścowym – patrz błonica [75].</p>
Poliomyelitis	<p>Obecną profilaktyką w Polsce jest przeprowadzanie szczepień ochronnych na ogromną skalę szczepionkami inaktywowanymi (IPV) oraz szczepionkami doustnymi (OPV – dawka uzupełniająca w 6 r.ż.).</p> <p>Zgodnie z zaleceniami Polskiego Komitetu Eradykacji <i>Poliomyelitis</i> [79, 48], w celu wyeliminowania zachorowań towarzyszących szczepieniom, wprowadzono dla wszystkich niemowląt szczepionkę zabiłą (IPV) jako pierwsze dwie dawki szczepienia. Pierwszą dawkę podaje się podskórnie lub domięśniowo na przełomie 3 i 4 m.ż. jednocześnie z drugą dawką szczepienia przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi. Drugą również z DTP po 6-8 tyg. a trzecią w 16-18 m.ż. także z DTP [75].</p> <p>W oparciu o zalecenia ACIP minimalny wiek stosowania szczepień przeciw polio obniżono do poniżej 6 miesiąca życia. W programie szczepień przeciw <i>poliomyelitis</i> można stosować szczepionki skojarzone [50, 52].</p>
Zakażenia wywołane przez Hib	<p>Najsukuteczniejszą formą profilaktyki są szczepienia ochronne.</p> <p>Szczepienia przeciw inwazyjnemu zakażeniu Hib najczęściej dokonuje się jednocześnie z kolejnymi dawkami DTP, rzadziej w oddzielnych iniekcjach. Pełen cykl szczepień składa się z 3 dawek szczepienia pierwotnego, podawanych w 1.r.ż. oraz jednej dawki uzupełniającej podanej w 2.r.ż. [75]. Zaleca się aby niemowlęta otrzymywały podstawową serię szczepionki Hib w wieku 2, 4 i 6 miesięcy [54, 50, 52].</p> <p>Zgodnie z wytycznymi ACIP, AAFP i AAP zaleca się także stosowanie dawki przypominającej szczepionki Hib dla dzieci w wieku 12 - 15 miesięcy, które ukończyły podstawowy cykl 3 dawek [10, 51, 52].</p>

Profilaktyka chorób zakaźnych wieku dziecięcego oparta o stosowanie szczepionek skojarzonych pozwala na efektywną i bezpieczną realizację programu szczepień obowiązkowych, szczególnie w populacji niemowląt i dzieci do 2 roku życia. W Polsce profilaktyka chorób zakaźnych niemowląt i dzieci realizowana jest zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych [75] (szczegółowe informacje zamieszczono w powyższej tabeli).

Zastosowanie szczepionek monowalentnych uodparniających przeciw tylko jednej chorobie, stosowanych z zachowaniem obowiązujących odstępów czasu między poszczególnymi dawkami, w ramach pełnych cykli szczepień uniemożliwia uzyskanie odporności przeciwko wszystkim chorobom zakaźnym, w stosunku do których zalecana jest profilaktyka u niemowląt i dzieci. Istnieje więc konieczność stosowania szczepionek o przedłużonym działaniu (adsorbowanych, o zwiększonej ilości antygeny oraz komponentów antygenowych), jednoczesnego podawania kilku szczepionek (w oddzielnych iniekcjach, w inne miejsce podania) lub stosowania szczepionek skojarzonych [53].

Zgodnie z zaleceniami: *Combination vaccines for childhood immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, the American Academy of Pediatrics, the American Academy of Family Physicians* rekomendowane jest stosowanie zarejestrowanych szczepionek skojarzonych zamiast oddzielnych wstrzyknięć szczepionek zawierających poszczególne ich składniki [78, 50]. Zastąpienie szczepionek monowalentnych szczepionkami skojarzonymi umożliwia zredukowanie liczby koniecznych ukłuć dziecka podczas jednej wizyty [50].

Możliwość stosowania szczepionek skojarzonych uzasadniona jest dwoma stwierdzeniami:

- skuteczność stosowania szczepionek skojarzonych w profilaktyce poszczególnych chorób, przeciwko którym uodparniają, nie jest niższa niż skuteczność szczepionek monowalentnych,
- odczynowość po szczepionkach skojarzonych nie jest bardziej nasiloną niż odczynowość po najbardziej reaktogenicznej szczepionce monowalentnej wchodzącej w skład szczepionki poliwalentnej [54].

Stosowanie szczepionek skojarzonych w ramach PSO jest zalecane przez ekspertów. Wskazane jest ponadto podawanie w ramach schematu szczepienia pierwotnego szczepionek tego samego producenta [54, 7, 59].

Zgodnie z informacjami zawartymi w Programie Szczepień Ochronnych, które poparte są wytycznymi ACIP należy przestrzegać minimalnego zalecanego odstępu pomiędzy dawkami [75, 50, 52].

Do zalet szczepionek skojarzonych należą:

- stymulacja produkcji przeciwciał jednocześnie przeciw różnym chorobom;
- minimalizacja stresu i bólu (mniejsza liczba iniekcji);
- zmniejszanie ryzyka występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych;
- zmniejszanie sumarycznej dawki konserwantów;
- ekonomiczność stosowania w porównaniu do łącznej liczby szczepionek monowalentnych;
- redukcja liczby wizyt w poradniach;
- akceptacja przez rodziców i pracowników medycznych [6];
- poprawa wyszczepialności [93].

Dodatkową zaletą szczepionek wysokoskojarzonych jest bezkomórkowy składnik krztuśca, który jest lepiej tolerowany niż postać komórkowa tych bakterii zawarta w tradycyjnych szczepionkach [54, 49, 50, 36, 57].

Do niedawna część klinicystów dopatrywała się ewentualnego związku podawania szczepionek poliwalentnych z zespołem nagłej śmierci niemowląt. Eksperti działający w ramach *The Global Advisory Committee on Vaccine Safety* (GACVS) na podstawie analizy danych z Niemiec i Włoch stwierdzili, że w okresie kolejnego wprowadzania szczepionek wieloskładnikowych (lata 1990-2003) częstość występowania zespołu nagłej śmierci niemowląt zmniejszyła się istotnie w obu krajach, co przeczy wysuwanyemu podejrzeniu [83].

Zarzutem pojawiającym wobec stosowania szczepionek wieloskładnikowych jest obawa przed nadmiernym obciążeniem układu odpornościowego noworodków i niemowląt poprzez jednoczesne podawanie tak wielu antygenów. Obecny rozwój nowoczesnych technik biologii molekularnej umożliwia coraz szersze stosowanie szczepionek wysoko oczyszczonych, składających się tylko z wybranych białek lub polisacharydów pochodzących z drobnoustrojów, niezbędnych do wzbudzenia odporności w organizmie człowieka i jednocześnie nie prowadzących do szkodliwego obciążenia układu immunologicznego pacjenta [83].

Przeciwwskazania do szczepień w ramach PSO

Bezwzględny przeciwwskazaniem do przeprowadzania szczepień obowiązkowych w ramach Programu Szczepień Ochronnych są:

- nadwrażliwość na antybiotyki;
- nadwrażliwość na elementy drobnoustroju;
- choroby przewlekłe osłabiające układ odpornościowy, np. choroby nowotworowe;
- przeciwwskazania do stosowania poszczególnych szczepionek [12].

Do przeciwwskazań względnych zalicza się: ostrą chorobę z gorączką, przechodzenie przez dziecko okresu inkubacji choroby zakaźnej. Szczepionkę należy podać jak najszybciej po wyzdrowieniu [12].

Sytuacje zdrowotne takie jak: zakażenia górnych dróg oddechowych lub biegunka z temperaturą niższą niż 38,5°C, alergia, astma, katar sienny, sapanie przez zatłoczony nos, wcześniactwo, niemowlęta z małą masą ciała, dziecko karmione piersią, niedożywienie, zapalenie skóry, wyprysk lub miejscowe zakażenie skóry, przewlekłe choroby serca, nerek, wątroby, płuc (w okresie wyrównania), stabilny stan neurologiczny, cukrzyca, antybiotykoterapia oraz niskie dawki sterydów lub miejscowe ich stosowanie (np. na skórę lub wziewnie) nie stanowią przeciwwskazań do podania dziecku szczepionki w ramach Programu Szczepień Ochronnych [44].

3.1.1.3. Wyszczepialność

Realizacja szczepień obowiązkowych w Polsce jest na ogół wysoka sięgając powyżej 90% osób podlegających szczepieniu (w wielu przypadkach powyżej 95%), a w niektórych województwach dochodząc nawet do wartości bliskich 100%. Wysokie odsetki szczepionych osób w ramach bezpłatnych szczepień obowiązkowych potwierdzają społeczną akceptację konieczności czynnego uodparniania niemowląt i dzieci, na co korzystny wpływ ma z pewnością dobre współdziałanie lekarzy pierwszego kontaktu, lekarzy pediatrów, pracowników służby sanitarno-epidemiologicznej i rodziców szczepionych dzieci [54].

Okolo 80% dzieci na świecie jest zaszczepionych przeciwko błonicy, krztuścowi i tężcowi z czego większość szczepionkami skojarzonymi DTPw, które są szeroko stosowane w ramach Rozszerzonego Programu Szczepień (EPI, *Expanded Program on Immunization*). W krajach europejskich wykonanie szczepień trzema dawkami DTP sięga 94% [54]. Średni poziom zaszczepienia dzieci jednorocznych w Polsce utrzymuje się na poziomie 96-98% [76].

Odsetek zaszczepienia w populacji na świecie przeciwko wirusowi polio znacznie wzrósł w latach 80. tych dwudziestego wieku w związku z wprowadzeniem przez *World of Health Organization* (WHO) programu EPI. Zgodnie z PSO obecnie w Polsce stosuje się obie formy szczepionki: żywą doustną OPV (podawaną jedynie u dzieci w 6. roku życia) oraz inaktywowaną IPV podawaną w formie iniekcji (patrz rozdział Profilaktyka błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis i zakażeń wywoływanych przez Hib - istniejąca praktyka oraz wytyczne postępowania klinicznego).

Raporty zbiorcze Zakładu Epidemiologii NIZP-PZH (Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny) na podstawie sprawozdań z Wojewódzkich Stacji Sanitarno-Epidemiologicznych, dotyczące odsetka zaszczepionych przeciw chorobom zakaźnym (stan w dniu 31 grudnia 2010 roku), wskazują na bardzo wysoki współczynnik wyszczepialności w ramach kalendarza obowiązkowych szczepień ochronnych [60].

Stan zaszczepienia dzieci w 2 roku życia (urodzonych w 2010 r.) wynosił dla poszczególnych chorób:

- błonica i tężec (3 dawki): 98,9%;
- krztusiec (3 dawki): 98,8%;
- *poliomyelitis* (2 dawki): 98,9%;
- Hib (3 dawki): 98,8% [61].

3.1.2. Interwencja oceniana

Interwencję ocenianą stanowi preparat Infanrix®-IPV/Hib, należący do grupy farmakoterapeutycznej – skojarzone szczepionki bakteryjno-wirusowe, kod ATC J07CA06. Infanrix®-IPV/Hib jest szczepionką pięciowalentną przeciw błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta bezkomórkowa, złożona), *poliomyelitis* (inaktywowana) (IPV) i przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) skoniugowana (adsorbowana) w postaci proszku i zawiesiny do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań [4].

W skład szczepionki Infanrix®-IPV/Hib wchodzi:

- toksoid błonicy: nie mniej niż 30 jednostek międzynarodowych (j.m.);
- toksoid tężcowy: nie mniej niż 40 jednostek międzynarodowych (j.m.);
- antygeny *Bordetella pertussis*:
 - toksoid krztuścowy: 25 mikrogramów;
 - hemaglutynina włóknikowa: 25 mikrogramów;
 - pertaktyna: 8 mikrogramów;
- *poliowirus* (inaktywowany):
 - typ 1 (szczep *Mahoney*): 40 jednostek antygeny D;
 - typ 2 (szczep MEF-1): 8 jednostek antygeny D;
 - typ 3 (szczep *Saukett*): 32 jednostki antygeny D;
- polisacharyd *Haemophilus* typ b (fosforan polirybozylorybitolu): 10 mikrogramów, związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym: 20-40 mikrogramów [4].

3.1.2.1. Wskazania

Zgodnie z informacjami z Charakterystyki Produktu Leczniczego 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®-IPV/Hib 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 [4].

3.1.2.2. Dawkowanie [4]

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Infanrix®-IPV/Hib stosuje się w formie szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego.

Szczepienie pierwotne: cykl szczepienia pierwotnego składa się z trzech dawek podanych w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia i może być rozpoczęty w drugim miesiącu życia. Należy przestrzegać odstępów co najmniej jednomiesięcznych pomiędzy poszczególnymi dawkami.

Szczepienie uzupełniająca: w drugim roku życia zaleca się podanie dawki uzupełniającej.

Sposób podawania: szczepionkę Infanrix®-IPV/Hib należy podawać głęboko domięśniowo, w przednio-boczną część uda. Zaleca się, aby każda kolejna dawka była podawana w inne miejsce. U pacjentów z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia ze względu na ryzyko krwawienia po podaniu domięśniowym, zaleca się zastosowanie ucisku w miejscu wstrzyknięcia (bez rozmasowania) przez co najmniej 2 minuty.

3.1.2.3. Przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące stosowania [4]

Stosowanie preparatu Infanrix®-IPV/Hib nie jest wskazane przy nadwrażliwości na substancje czynne i na którąkolwiek substancję pomocniczą oraz neomycynę, polimyksynę i polisorbat 80 (substancje występujące w szczepionce w ilościach śladowych).

Szczepionka Infanrix®-IPV/Hib nie jest wskazana u osób, u których wystąpiły reakcje nadwrażliwości po wcześniejszym podaniu szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio (inaktywowanej) lub Hib.

Nie należy stosować szczepionki Infanrix®-IPV/Hib także u dzieci z potwierdzoną encefalopatią o nieznannej etiologii, która wystąpiła w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki zawierającej antygeny krztuśca.

Podanie preparatu Infanrix®-IPV/Hib powinno być odroczone u dzieci znajdujących się w okresie ostrych i ciężkich chorób gorączkowych. Łagodna infekcja nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki.

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

W przypadku wystąpienia, po podaniu szczepionki zawierającej komponentę krztuścową, objawów takich jak:

- gorączka $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ (temperatura mierzona w odbytnicy) w ciągu 48 godzin po podaniu szczepionki, niewywołana przez jakikolwiek, możliwy do zidentyfikowania czynnik;
- zapaść lub stan podobny do wstrząsu (epizod hipotensyjno – hiporeaktywny) w ciągu 48 godzin po szczepieniu;
- przewlekły, nieustanny płacz trwający ≥ 3 godzin, pojawiający się w ciągu 48 godzin po szczepieniu;
- drgawki przebiegające z gorączką lub bez, występujące w ciągu 3 dni po szczepieniu,

należy dokładnie rozważyć decyzję o podaniu następnej dawki szczepionki, zawierającej składnik krztuścowy.

Koniecznym jest dokładne rozważenie potencjalnego ryzyka i korzyści z podania szczepionki Infanrix®-IPV/Hib lub odroczenia tego szczepienia u niemowląt i dzieci z obecnie rozpoznanym lub postępującym ciężkim zaburzeniem neurologicznym. U osób z zaburzeniami odporności lub poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu może nie pojawić się prawidłowa odpowiedź immunologiczna. W żadnym przypadku Infanrix®-IPV/Hib nie powinien być podawany dożylnie.

Istnieje ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 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.

3.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji preparatu Infanrix®-IPV/Hib [4]

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje rejestracyjne szczepionki Infanrix®-IPV/Hib.

Tabela 7.
Podstawowe informacje rejestracyjne – preparat Infanrix®-IPV/Hib

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Infanrix-IPV/Hib
Postać farmaceutyczna	Proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
Wygląd produktu leczniczego	Komponenta (DTPa -IPV) jest białą mętną zawiesiną. Liofilizowany składnik Hib ma postać białego proszku.
Rodzaj i zawartość opakowania	Proszek w szklanej fiolce (typ I) z korkiem 0,5 ml zawiesiny w ampułkostrzykawce z zatyczką lub szklanej fiolce (typ I) z korkiem, Wielkości opakowań po 1, 10 i 25 fiolek/ampułkostrzykawk z zawiesiną DTPa-IPV + fiołki z Hib z lub bez igieł
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenie nr: 8916
Kod ATC	J07CA06

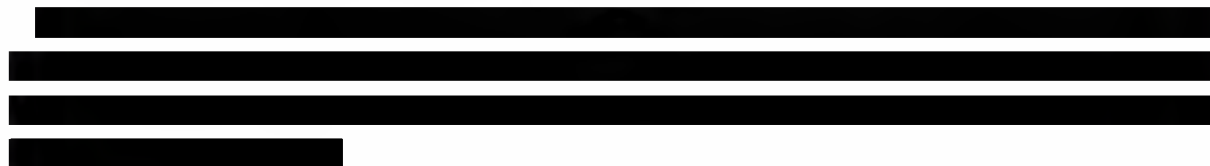
W dniu 21 sierpnia 2001 roku preparat Infanrix®-IPV/Hib otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w krajach Unii Europejskiej. Ostatnie przedłużenie pozwolenia wydano 19 lutego 2008 roku. Szczepionka zarejestrowana jest pod nazwą handlową Infanrix®-IPV/Hib. Podmiotem odpowiedzialnym za produkcję preparatu jest *GlaxoSmithKline Biologicals S.A.*

3.1.2.5. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – szczepionka pięciowalentna przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis oraz zakażeniu wywołanemu przez *Haemophilus influenzae* typ b biorąc pod uwagę zarówno nazwę komponentów szczepionki, jak i odnalezione nazwy handlowe preparatów ją zawierających.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [24], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [34], *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [38], *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [40], *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [28], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) i *Canadian Expert Drug Advisory Committee* (CEDAC) [25] i *Haute Autorité de Santé* (HAS) [11].

Wymienione powyżej organizacje nie zamieściły na swoich stronach internetowych informacji odnośnie do rekomendacji dla preparatu Infanrix®-IPV/Hib.



3.1.2.6. Status finansowania ocenianej interwencji w innych państwach

Decyzje dotyczące finansowania ocenianej interwencji z budżetu płatnika publicznego analizowano w oparciu o dane udostępnione przez producenta preparatu Infanrix®-IPV/Hib firmę *GlaxoSmithKline* [8] oraz informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [47], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [34], nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) [37], australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [35], Szwedzkiego TLV (ang. *Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) [41], *Danish Medicines Agency* (Dania) [30], *College voor zorgverzekeringen - CVZ* (Holandia) [29], *Medical Product Database* (Kela; Finlandia) [14], *Open Drug Database* (niemiecka część Szwajcarii) [15], *Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique* (Belgia) [26], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmac* [23], *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [31] oraz kanadyjskiej *Health Canada* [17].

W oparciu o dane odnalezione na ww. stronach internetowych oraz udostępnione przez producenta firmę *GlaxoSmithKline* ustalono, iż preparat Infanrix®-IPV/Hib objęty jest finansowaniem z budżetu płatnika publicznego w następujących krajach: Wielka Brytania, Islandia, Szwecja, Norwegia, Dania, Estonia, Litwa, Chorwacja, Węgry, Portugalia, Słowenia, Szwajcaria.

3.1.2.1. Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji z innymi szczepionkami, które mogą być stosowane u dzieci do 36. miesiąca życia

Na wniosek Zleceniodawcy przygotowywana dokumentacja zostanie rozszerzona o analizę wpływu szczepionek koadministrowanych (w tym: przeciwko WZW typu B, WZW typu A, pneumokokom, rotawirusom) na immunogenność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej interwencji (Infanrix®-IPV/Hib).

W Polsce szczepienie przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u noworodków i niemowląt wchodzi w skład obowiązkowego programu szczepień zatwierdzonego przez Głównego Inspektora Sanitarnego [75]. Wszystkie szczepienia obowiązkowe przeprowadzane w ramach kalendarza szczepień zgodnego z PSO objęte są finansowaniem ze środków budżetowych płatnika publicznego.

Natomiast szczepienia przeciw pneumokokom finansowane są ze środków budżetowych płatnika publicznego u dzieci z grup ryzyka obejmujących:

- dzieci od 2 miesiąca do ukończenia 12 miesiąca życia, urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2500 g;
- dzieci od 2 miesiąca do ukończenia 5 roku życia: po urazie lub z wadą ośrodkowego układu nerwowego, przebiegającymi z wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego; zakażone HIV; po przeszczepieniu szpiku, przed lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych; przed lub po wszczępieniu implantu ślimakowego;
- dzieci od 2 miesiąca do ukończenia 5 roku życia chorujące na: przewlekłe choroby serca, schorzenia immunologiczno-hematologiczne, asplenię wrodzoną, dysfunkcję śledziony, po splenektomii lub po leczeniu immunosupresyjnym, przewlekłą niewydolność nerek i nawracający zespół nerczycowy, pierwotne zaburzenia odporności, choroby metaboliczne, przewlekłe choroby płuc [75].

Zgodnie z PSO szczepienia dzieci z grup ryzyka należy realizować przy użyciu dopuszczonych do obrotu preparatów z dawkowaniem według zaleceń producenta [75].

Zgodnie z PSO szczepienie przeciw rotawirusom zalecane jest u dzieci od 6 tygodnia do 24 tygodnia życia. (Zgodnie z ChPL dla preparatu RotaTeq szczepienie wskazane jest do czynnego uodpornienia niemowląt w wieku od 6 tygodni do 32 tygodni) . Natomiast szczepienie przeciw WZW typu A zalecane jest u dzieci w wieku przedszkolnym, szkolnym i młodzieży, które nie chorowały na WZW typu A. [75]. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w ChPL dla preparatu HAVRIX® 720 Junior oraz Vaqta® 25 [91] szczepionka ta może być stosowana u dzieci już po ukończeniu 1 roku życia.

W Polsce zarówno szczepienia przeciwko rotawirusom, jak i WZW typu A są zalecane - niefinansowane z budżetu Ministra Zdrowia [75].

Tabela 8.
Dostępne w Polsce postaci farmaceutyczne szczepionek przeciw: pneumokokom, WZW typu B (monowalentne), WZW typu A (monowalentne) oraz rotawirusom, które mogą być stosowane u dzieci do 36 m.ż. [20, 18, 85, 21, 86, 87, 88, 89, 90, 94]

Szczepionka	Skład		Postać farmaceutyczna
	rodzaj szczepionki	rodzaj antygenów	
Szczepionki przeciwko pneumokokom			
Synflorix®	skoniugowana, adsorbowana	polisacharydy <i>Streptococcus pneumoniae</i> , 10 serotypów	zawiesina do wstrzyknięć; 0,5 ml
Prevenar 13®	skoniugowana, adsorbowana	polisacharydy <i>Streptococcus pneumoniae</i> , 13 serotypów	zawiesina do wstrzyknięć; 0,5 ml
Szczepionki przeciwko WZW typu B			
Engerix-B	rekombinowana	antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B	zawiesina do wstrzyknięć; 0,5 ml

Szczepionka	Skład		Postać farmaceutyczna
	rodzaj szczepionki	rodzaj antygenów	
Euvax B	rekombinowana	antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B	zawiesina do wstrzyknięć; 0,5 ml
HBVaxPRO	rekombinowana	antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B	zawiesina do wstrzyknięć; 0,5 ml
Hepavax-Gene TF	rekombinowana	antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B	zawiesina do wstrzyknięć; 0,5 ml
Szczepionki przeciwko WZW typu A			
HAVRIX® 720 Junior	inaktywowana, adsorbowana	wirus zapalenia wątroby typu A	zawiesina do wstrzyknięć; 0,5 ml
Vaqta®25	inaktywowana, adsorbowana	wirus zapalenia wątroby typu A	zawiesina do wstrzyknięć; 0,5 ml
Szczepionki przeciwko rotawirusom			
Rotarix®	żywa, atenuowana	ludzki rotawirus szczep RIX4414	proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny doustnej
RotaTeq®	żywa	5 szczepów rotawirusa: G1, G2, G3, G4 i P1A	roztwór doustny

3.1.3. Interwencja alternatywna

Zgodnie z Wytycznymi AOTM [2], dotyczącymi oceny technologii medycznych (HTA), analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Zatem podejmując decyzję odnośnie do wyboru komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

W Polsce istniejącą praktyką w analizowanych wskazaniach, objętą refundacją ze środków budżetowych płatnika publicznego jest obowiązek szczepień zgodny z Programem Szczepień Ochronnych (PSO) ustalany corocznie przez Głównego Inspektora Sanitarnego. Zgodnie z PSO obowiązkowe szczepienia ochronne przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* (ostre zapalenie rogów przednich rdzenia kręgowego – choroba *Heinego–Medina*), WZW typu B (wirusowe zapalenie wątroby typu B) oraz zakażeniom wywołanym bakterią *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) wykonuje się podczas dwóch pierwszych lat życia dziecka [75].

Celem niniejszej analizy jest przeprowadzenie porównania immunogenności oraz reaktogenności szczepionki Infanrix®-IPV/Hib vs podanie (zgodnie z PSO) skojarzonej szczepionki DTPw/a (*diphtheria* - błonica, *tetanus* - tężec, *pertussis* - krztusiec) oraz osobnych iniekcji szczepionek monowalentnych IPV (inaktywowana *poliomyelitis*) oraz Hib. Powyższy schemat

uodparniania oparty o Program Szczepień Ochronnych jest zgodny z zaleceniami *Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych (ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices)* [50, 52].

Niemniej jednak szczepienie dzieci zgodnie ze schematem obowiązującym w oparciu o kalendarz obowiązkowych szczepień ochronnych wiąże się z koniecznością przeprowadzenia licznych iniekcji, co stawia rodziców przed wyborem pomiędzy zakupem niefinansowanych szczepionek skojarzonych a dodatkowymi wizytami oraz wielokrotnymi iniekcjami, które wiążą się ze stresem u dzieci.

Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego przez firmę PBS DGA na reprezentatywnej grupie rodziców, lekarzy i pielęgniarek wskazują, iż obecnie blisko 2/3 rodziców decyduje się na zaszczepienie dziecka płatną szczepionką skojarzoną. Wśród powodów swojej decyzji rodzice wymieniają m.in.: chęć zaoszczędzenia dziecku bólu, brak zgody na wielokrotne iniekcje podczas jednej wizyty oraz zalecenia lekarza. Potwierdzają to wypowiedzi lekarzy i pielęgniarek. Jednocześnie dla ponad 84% rodziców, którzy nie zdecydowali się na zakup szczepionki skojarzonej przyczynę stanowiła wysoka cena preparatu [3].

Poza redukcją stresu u dzieci stosowanie szczepionek skojarzonych pozwala ponadto na wysoce skuteczną i szybką realizacją bardzo rozbudowanego w pierwszych dwóch latach życia programu szczepień, zwłaszcza u dzieci z większymi opóźnieniami w zakresie uodpornienia. Szczególnie istotna jest możliwość przeprowadzenia wszystkich szczepień zgodnie z aktualnym kalendarzem na drodze pojedynczych iniekcji u dzieci we wczesnym okresie życia, przyczyniając się do mniejszych i rzadziej występujących niepożądanych odczynów poszczepiennych. Dodatkową zaletą szczepionek poliwalentnych jest bezkomórkowy składnik krztuśca, który jest lepiej tolerowany niż postać komórkowa tych bakterii zawarta w tradycyjnych szczepionkach [54, 50, 36, 57, 13].

W związku z powyższym rozważono poszerzenie analizy o porównanie szczepionki wysoce skojarzonej Infanrix®-IPV/Hib z inną pięciowalentną szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* oraz zakażeniom wywoływanych przez Hib.

Zgodnie z *Wykazem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej oraz Wykazem produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na podstawie pozwoleń wydanych przez Radę Unii Europejskiej lub Komisję Europejską* [21] w Polsce zarejestrowane są obecnie trzy szczepionki pięciowalentne: Infanrix®-IPV/Hib (oceniaina interwencja), Pentaxim® oraz Infanrix penta®. Jednakże, zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie internetowej EMA [92] szczepionka Infanrix penta® nie jest obecnie dopuszczona do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Ponadto, dane sprzedażowe *IMS Health* z okresu sierpień 2009 – kwiecień 2013, udostępnione przez firmę *GlaxoSmithKline* [9], wskazują na to, iż brak obecnie w sprzedaży preparatu Infanrix penta®. Biorąc pod uwagę wszystkie przedstawione powyżej informacje szczepionka ta uznana została za nieadekwatny komparator dla ocenianej interwencji.

Na podstawie aktualnego *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych* stwierdzono, iż żadna z wymienionych szczepionek poliwalentnych nie jest finansowana ze środków publicznych [82].

Poniżej w formie graficznej przedstawiono rozkład udziałów szczepionek poliwalentnych (pięcio- i sześciowalentnych) na rynku prywatnym (aktualna sytuacja na rynku aptecznym) zarejestrowanych i stosowanych w Polsce w okresie maj 2012 – kwiecień 2013 [9].



W oparciu o przeanalizowane informacje na temat polskich i zagranicznych standardów postępowania profilaktycznego przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis oraz zakażeniom wywołanym bakterią *Haemophilus influenzae* typ b u noworodków i dzieci, po uwzględnieniu wytycznych AOTM oraz dostępnych badań klinicznych, głównym komparatorem dla ocenianej interwencji (szczepionka Infanrix®-IPV/Hib) jest aktualny Program Szczepień Ochronnych. Dodatkową adekwatną technologią opcjonalną jest szczepionka pięciowalentna Pentaxim®/Pentavac®. Wybór komparatora został zatwierdzony przez eksperta medycznego.

3.1.3.1. Program Szczepień Ochronnych na rok 2013

W niniejszej analizie głównym komparatorem dla ocenianej interwencji jest aktualny Program Szczepień Ochronnych.

W poniższej tabeli przedstawiono porównanie istniejącego w Polsce schematu wykonywania obowiązkowych szczepień ochronnych (PSO) [75] z proponowanym programem szczepień z wykorzystaniem szczepionki wysoce skojarzonej Infanrix®-IPV/Hib u dzieci do 36. m.ż.

Tabela 10.
Schemat wykonywania obowiązkowych szczepień ochronnych wg PSO na 2013 r. w porównaniu z proponowanym programem szczepień z wykorzystaniem Infanrix®-IPV/Hib u dzieci do 36 m.ż.

PROGRAM SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH 2013									
Czas wykonania	gruźlica	WZW typu B	błonica	tężec	krztusiec	Hib	IPV	MMR *	
W pierwszej dobie									
2. miesiąc									
3-4. miesiąc									
5-6. miesiąc									
7. miesiąc									
13-14. miesiąc									
16-18. miesiąc									
PROPONOWANY PROGRAM SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH – Infanrix®-IPV/Hib									
W pierwszej dobie									
2. miesiąc			Infanrix®-IPV/Hib						
3-4. miesiąc			Infanrix®-IPV/Hib						
5-6. miesiąc			Infanrix®-IPV/Hib						
7. miesiąc									
13/14. miesiąc									
16/18. miesiąc			Infanrix®-IPV/Hib						

*odra, świnka, różyczka

Zalecenia szczegółowe dotyczące postępowania profilaktycznego przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis oraz zakażeniom wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b, w ramach szczepień obowiązkowych dla analizowanej populacji, oparte o Program Szczepień Ochronnych zawarte zostały w rozdziale Profilaktyka błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis i zakażeń wywoływanych przez Hib - istniejąca praktyka oraz wytyczne postępowania klinicznego.

Z powyższego porównania wynika, iż w przypadku wprowadzenia szczepionki Infanrix®-IPV/Hib do PSO dziecko poddane zostanie dodatkowej ekspozycji na antygen wirusa polio w okresie do 36. miesiąca życia. Zgodnie jednak z zaleceniami ACIP podanie dodatkowych dawek antygeny w schematach realizowanych z użyciem szczepionek wysokoskojarzonych jest możliwe jeśli

korzyści dla pacjenta (np. redukcja liczby ukłuć) przeważają nad potencjalnym ryzykiem działań niepożądanych wynikających z podania dodatkowego antygeny [50].

Dodatkowo wg opinii eksperta medycznego wykraczająca poza PSO dawka szczepionki przeciwko *poliomyelitis* związana z przyjmowaniem szczepionek wysokoskojarzonych zgodnie z wynikami badań klinicznych oraz praktyką kliniczną nie ma wpływu na immunogenność i bezpieczeństwo stosowania tych szczepionek.

3.1.3.2. Pentaxim®

Szczepionka pięciowalentna Pentaxim® uznana została jako adekwatny komparator dla ocenianej interwencji.

Na podstawie informacji zawartej w dokumencie „DTPa-IPV//PRP~T vaccine (Pentaxim™): a review of 16 years' clinical experience”, Plotkin 2011 [56], szczepionka DTPa-IPV//PRP~T została dopuszczona do obrotu w zależności od kraju pod nazwą Pentaxim® lub Pentavac®. W związku z powyższym w przygotowywanym przeglądzie zostaną uwzględnione badania, w których analizowano efektywność kliniczną szczepionek: Pentaxim®, Pentavac®.

W tabeli poniżej przedstawiono opis powyższej szczepionki z uwzględnieniem jej składu jakościowego i ilościowego oraz zarejestrowanych wskazań do stosowania w oparciu o informacje zaczerpnięte z Charakterystyki Produktu Leczniczego [5].

Tabela 11.
Skład oraz wskazania do stosowania szczepionki Pentaxim®

Szczepionka	Skład		Wskazania
	Substancje czynne	Ilość	
Pentaxim®	Toksoid błonicy*	nie mniej niż 30 j.m.	Jednoczesne zapobieganie błonicy, tężcowi, krztuścowi i <i>poliomyelitis</i> oraz inwazyjnym zakażeniom wywoływanym 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.
	Toksoid tężcowy*	nie mniej niż 40 j.m.	
	Antygeny <i>Bordetella pertussis</i> : -toksoid krztuścowy*	25 µg	
	-hemaglutynina włókienkowa*	25 µg	
	Wirus <i>poliomyelitis</i> typ 1, inaktywowany	40 jednostek antygeny D	
	Wirus <i>poliomyelitis</i> typ 2, inaktywowany	8 jednostek antygeny D	
	Wirus <i>poliomyelitis</i> typ 3, inaktywowany	32 jednostki antygeny D	
Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b skoniugowany z toksoidem tężcowym 18-30 mikrogramów	10 µg 18-30 µg		

*adsorbowane na wodorotlenku glinu, uwodnionym 0,3 mg Al³⁺

3.1.3.2.1. Dawkowanie [5]

W tabeli poniżej zebrano w oparciu o Charakterystykę Produktu Leczniczego informacje dotyczące dawkowania szczepionki pięciowalentnej Pentaxim®.

Tabela 12.
Dawkowanie i sposób podania szczepionki Pentaxim®

Szczepionka	Dawkowanie i sposób podania
Pentaxim®	<p>Dawkowanie:</p> <p>Szczepienie pierwotne: 3 wstrzyknięcia podane w odstępach 1 do 2 miesięcy. Szczepienie uzupełniające: 1 wstrzyknięcie po roku po szczepieniu pierwotnym, tj. zwykle pomiędzy 16 a 18 miesiącem życia.</p> <p>Sposób podawania:</p> <p>Podawać domięśniowo. Zaleca się podawanie w środkową część przednio-bocznej części uda.</p>

3.1.3.2.2. Przeciwwskazania [5]

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące przeciwwskazań do stosowania szczepionki pięciowalentnej Pentaxim®, zaczerpnięte z Charakterystyki Produktu Leczniczego.

Tabela 13.
Przeciwwskazania do stosowania szczepionki Pentaxim®

Szczepionka	Przeciwwskazania
Pentaxim®	<ul style="list-style-type: none">➤ znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki lub na szczepionki przeciw krztuścowi (bezkomórkowe lub pełnokomórkowe) lub zagrażająca życiu reakcja po poprzednim podaniu szczepionki lub szczepionki zawierającej takie same substancje;➤ gorączka lub ostra choroba (w tych przypadkach szczepienie musi być przełożone);➤ postępująca encefalopatia;➤ encefalopatia w ciągu siedmiu dni po podaniu poprzedniej dawki jakiegokolwiek szczepionki zawierającej antygeny krztuśca (bezkomórkowej lub pełnokomórkowej);➤ każda dawka może zawierać niewykrywalne, śladowe ilości glutaraldehydu, neomycyny, streptomycyny i polimyksyny B i dlatego powinna być zachowana ostrożność kiedy szczepionka jest podawana osobom z nadwrażliwością na te substancje.

3.1.3.3. Aktualny stan finansowania terapii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [80] poniżej przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanych interwencji alternatywnych ze środków publicznych w Polsce.

Obecnie w Polsce w ramach profilaktyki błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b w populacji dzieci do 36 m.ż. stosuje się obowiązkowy program szczepień zatwierdzony przez Głównego Inspektora Sanitarnego [75].

Wszystkie szczepienia obowiązkowe przeprowadzane w ramach kalendarza szczepień zgodnego z PSO objęte są refundacją ze środków budżetowych płatnika publicznego.

Producenci szczepień wybierani są w ramach przetargu ogłaszanego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia [43].

W tabeli poniżej zestawiono zarejestrowane w Polsce preparaty, które mogą zostać podane w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego zgodnie z PSO u dzieci do 36. miesiąca życia.

Tabela 14.
Podstawowe informacje dotyczące technologii opcjonalnych (szczepienia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez Hib wykonywane w ramach PSO) [46, 47]

Nazwa handlowa	Nazwa międzynarodowa	Postać	Dawka	Rodzaje opakowań
Act-HIB	<i>Haemophilus influenzae vaccine</i>	Proszek i rozpuszczalnik do przygotowania roztworu do wstrzyknięć	0,01 mg/0,5ml	1 fiol. (+1amp-strz.roz.0,5ml); 1 fiol. (+1amp-st.roz.0,5ml+2igły); 1 fiol. (+1amp-st.roz.0,5ml b/igły)
PedvaxHIB	<i>Haemophilus influenzae vaccine</i>	zawiesina do wstrzyknięć	7,5 µg polisacharydu otoczkowego Hib + z 0,125 mg kompleksu białek błony zewnętrznej meningokoków grupy B/0,5 ml	10 fiol.a 0,5ml; 1 fiol.a 0,5ml
Hiberix	<i>Haemophilus influenzae vaccine</i>	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań	10 mcg oczyszczonego polisacharydu otoczkowego Hib kowalencyjnie związanego z ok. 20-40 mcg toksoidu tężcowego (PRP-T)/0,5 ml; 1 dawka (0,5 ml)	1 fiol. proszku + amp.-strzyk. z igłą z rozp. 1 fiol. proszku + amp.-strzyk. z rozp. 1 fiol. proszku + amp.-strzyk. z rozp. + igły 1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp.
Imovax polio	<i>Poliomyelitis vaccine</i>	zawiesina do wstrzyknięć	10 daw./5ml	10 fiol.a 5ml; 1 fiol.a 5ml
			0,5 ml	1 amp.-strz.a 0,5ml (+igła); 20 amp.-strz.a 0,5ml (+igły); 1 amp.-strz.a 0,5ml (z 1 osob.igłą); 1 amp.-strz.a 0,5ml (z 2 osob.igł.); 20 amp.a 0,5ml;

Nazwa handlowa	Nazwa międzynarodowa	Postać	Dawka	Rodzaje opakowań
				1 amp.a 0,5ml
Poliorix	<i>Poliomyelitis vaccine</i>	roztwór do wstrzykiwań	1 daw. (0,5 ml)	1 fiol. 0,5 ml 10 fiol. 0,5 ml 100 fiol. 0,5 ml
Infanrix – DTPa	<i>Vaccin.diphtheriae,tetan.,pertus.,et polio.</i>	zawiesina do iniekcji domięśniowych	1 daw. (0,5 ml)	25 amp.-strz.a 0,5ml; 10 amp.-strz.a 0,5ml; 1 fiol.a 0,5ml; 1 amp.-strz.a 0,5ml; 10 fiol.a 0,5ml; 25 fiol.a 0,5ml
DTP	<i>Vaccinum diphtheriae, tetani et pertuss.</i>	zawiesina do wstrzyknięć podskórnych	0,5 ml	25 amp.a 0,5ml
Tripacel	<i>Vaccinum diphtheriae,tetanus et pertussis.</i>	zawiesina do iniekcji domięśniowych	-	1 fiol.a 0,5ml; 5 fiol.a 0,5ml

Dodatkowo, technologią opcjonalną, którą uznano za adekwatny komparator dla ocenianej interwencji jest szczepionka pięciowalentna Pentaxim®. Informacje zaczerpnięte z aktualnego Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [82] oraz dane sprzedażowe IMS Health z okresu styczeń 2009 – kwiecień 2013, udostępnione przez firmę GlaxoSmithKline [9], wskazują na to, iż preparat Pentaxim® nie jest objęty refundacją ze środków budżetowych płatnika publicznego. Pacjenci poddani czynnemu uodpornianiu z wykorzystaniem wymienionej powyżej szczepionki pięciowalentnej pokrywają w całości koszty takiej profilaktyki (*Private Market*).

W tabeli poniżej zebrano informacje dotyczące sposobu finansowania uwzględnionej w niniejszej analizie szczepionki pięciowalentnej Pentaxim® stanowiącej adekwatny komparator dla ocenianej interwencji.

Tabela 15.
Sposób finansowania technologii opcjonalnych – Pentaxim®[46]

Nazwa handlowa	Rodzaj opakowania	Odpłatność pacjenta	Cena detaliczna /szczepionkę* [PLN]
Pentaxim®	1 fiol. z proszkiem + 1 ampułkostrzykawka 0,5 ml z zawiesiną	100%	132,35

*cena na podstawie danych ze strony Medycyny Praktycznej (stan na 11.07. 2013r.)

3.1.3.1. Pentaxim® w koadministracji z innymi szczepionkami, które mogą być stosowane u dzieci do 36. miesiąca życia

Na wniosek Zleceniodawcy, celem analizy wpływu szczepionek koadministrowanych na immunogenność i bezpieczeństwo stosowania interwencji alternatywnej (Pentaxim®) planowano rozszerzenie analizy o przegląd badań z użyciem szczepionki Pentaxim®

w koadministracji z innymi szczepionkami, które mogą być stosowane u dzieci do 36. miesiąca życia. Zidentyfikowane badania umożliwiły przygotowanie przeglądu jedynie dla koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B. Szczepionki przeciwko WZW typu B, które mogą być stosowane w analizowanej populacji i są dostępne w Polsce przedstawiono w rozdziale 3.1.2.1.

3.1.4. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [2] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające kluczową rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia/profilaktyki: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Definicje punktów końcowych w badaniach klinicznych oceniających efektywność kliniczną szczepionek zależą od charakterystyki schorzenia a także cech potencjalnej szczepionki. Ogólnie, celem szczepienia jest prewencja rozwoju choroby lub złagodzenie jej przebiegu jednakże nie zawsze zapobieganie zakażeniu. Przykładowo dla polio, różyczki, świnki i odry zastosowanie szczepienia chroni przed rozwojem choroby, nie zaś przed samym zakażeniem.

Hudgens et al. 2004 podkreślają, iż pierwszorzędowe punkty końcowe oceniane w badaniach III fazy dotyczących szczepień są zazwyczaj definiowane w odniesieniu do śmiertelności związanej z chorobami. Natomiast, w ocenie skuteczności szczepień ochronnych w prewencji chorób cechujących się długim okresem inkubacji (HIV, gruźlica) tak zdefiniowane punkty końcowe mogą być niewystarczające zważywszy na krótki, w porównaniu z okresem inkubacji choroby, założony w badaniu okres obserwacji [45].

Dla chorób z długim okresem inkubacji wybór odpowiedniego punktu końcowego stanowi wyzwanie, zatem należy rozważyć wszystkie dostępne opcje oceny skuteczności zastosowanego szczepienia, w tym również surogaty. Wśród danych z zakresu immunologii ocenianych w badaniach klinicznych eksperci EMA wymieniają:

- seroprotekcja przedstawiona jako odsetek dzieci, u których stwierdzono po szczepieniu minimalne stężenie przeciwciał zapewniające ochronę (ang. *antibody concentration/titre post-vaccination*);

- średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana (GMT) swoistych przeciwciał w surowicy wraz z oszacowanym stosunkiem wartości stężenia lub miana przeciwciał przed i po zastosowaniu szczepienia (*pre-/post-vaccination ratio*) z podaniem przedziałów ufności [7].

W próbach klinicznych spełniających predefiniowane kryteria włączenia do analizy głównej oceniano następujące typy punktów końcowych i surogatów:

- immunogenność:
 - seroprotekcja,
 - średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT),
- bezpieczeństwo:
 - niepożądane odczyny poszczepienne ogółem,
 - ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne,
 - miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne,
 - uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne,
 - niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne.

Wszystkie dostępne w badaniach dane dotyczące ww. punktów końcowych zostały przedstawione w analizie klinicznej w sposób jakościowy.

Brak odpowiednich danych dotyczących szczepionki Infanrix®-IPV/Hib uniemożliwił ocenę jej skuteczności klinicznej w rozumieniu redukcji ryzyka zachorowania ($1 - RR$) w długim okresie czasu po zastosowanej immunizacji w porównaniu do populacji nieszczepionej [84].

3.1.5. Typ badania

Do analizy włączono badania prospektywne z grupą kontrolną oraz ze względu na konstrukcję dokumentu badania typu *single-arm*, badania obserwacyjne (np. badania typu *follow-up*).

4. ZAŁĄCZNIK 1

4.1. Podsumowanie

Tabela 16.
Podsumowanie - schemat PICOS

Populacja	Dzieci poddane profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywoływanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b
Interwencja	Infanrix®-IPV/Hib
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Program Szczepień Ochronnych na rok 2013, ➤ Pentaxim®
Efekty zdrowotne	Immunogenność
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ seroprotekcja ➤ średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)
	Bezpieczeństwo
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ niepożądane odczyny poszczepienne ogółem, ➤ ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne, ➤ miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne, ➤ uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, ➤ niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne
Typ badania	badania prospektywne z grupą kontrolną oraz ze względu na konstrukcję dokumentu: badania typu <i>single-arm</i> , badania obserwacyjne (np. typu <i>follow-up</i>).

5. SPIS TABEL


Tabela 1. Epidemiologia błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez Hib	8
Tabela 2. Definicje błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez Hib	10
Tabela 3. Etiologia i patogenezę błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez Hib	10
Tabela 4. Obraz kliniczny błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez Hib	11
Tabela 5. Powikłania i rokowania błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez Hib	12
Tabela 6. Wytyczne dotyczące profilaktyki błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez Hib	13
Tabela 7. Podstawowe informacje rejestracyjne – preparat Infanrix®-IPV/Hib	20
Tabela 8. Dostępne w Polsce postacie farmaceutyczne szczepionek przeciw: pneumokokom, WZW typu B (monowalentne), WZW typu A (monowalentne) oraz rotawirusom, które mogą być stosowane u dzieci do 36 m.ż. [20, 18, 85, 21, 86, 87, 88, 89, 90, 94]	22
.....
.....
.....	25
Tabela 10. Schemat wykonywania obowiązkowych szczepień ochronnych wg PSO na 2013 r. w porównaniu z proponowanym programem szczepień z wykorzystaniem Infanrix®-IPV/Hib u dzieci do 36 m.ż.	26
Tabela 11. Skład oraz wskazania do stosowania szczepionki Pentaxim®	27
Tabela 12. Dawkowanie i sposób podania szczepionki Pentaxim®	28
Tabela 13. Przeciwwskazania do stosowania szczepionki Pentaxim®	28
Tabela 14. Podstawowe informacje dotyczące technologii opcjonalnych (szczepienia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez Hib wykonywane w ramach PSO) [46, 47]	29
Tabela 15. Sposób finansowania technologii opcjonalnych – Pentaxim® [46]	30
Tabela 16. Podsumowanie - schemat PICOS	33

6. SPIS WYKRESÓW

[REDACTED]	
[REDACTED]25

7. PIŚMIENNICTWO

1. Advisory Committee on Immunization Practices, American Academy of Pediatrics, American Academy of Family Physicians, Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years, USA 2012.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010r.
3. Bernatowska E., Szczepionki wysokoskojarzone - nowy plan strategiczny dla szczepień obowiązkowych w Programie Szczepień Ochronnych, Standardy Medyczne-pediatrica, 2011, tom 8, nr 6
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego Infanrix-IPV/Hib®, <http://www.urpl.gov.pl/drugs>
5. Charakterystyka Produktu Leczniczego Pentaxim® (<http://www.urpl.gov.pl>)
6. Chlebna-Sokół D., Szczepienia ochronne w wieku rozwojowym. Aktualnie obowiązujące i zalecane, Przegląd Pediatriczny 2006, Vol 36, No 1, 7-13
7. Committee for Human Medicinal Products, Note for guidance on the clinical evaluation of vaccines, European Medicines Agency, Evaluation of Medicines for Human Use, London, 17 May 2005.
8. Dane odnośnie rekomendacji refundacyjnych preparatu Infanrix®-IPV/Hib udostępnione przez producenta firmę *GlaxoSmithKline*.

- 
10. General Recommendations on Immunization Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), January 28, 2011 / 60(RR02);1-60
<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm>
 11. <http://www.has-sante.fr>
 12. <http://abcszczepienia.pl/kiedy-nie-mozna-poddawac-sie-szczepieniom>
 13. <http://abcszczepienia.pl/przeciwno-jakim-chorobom-sa-aktywne-szczepionki-5w1-i-6w1>
 14. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
 15. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
 16. http://mikrobiolodzy.pl/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=185.
 17. http://recherche-search.gc.ca/s_r?s5t34d=health&t3mpl1t34d=1&l7c1l3=eng&S_08D4T.1ct57n=form
 18. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/main.php?p=3&id=135&sz=978&to=szczepionka>
 19. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/main.php?p=3&id=136>.
 20. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/main.php?p=3&id=137&sz=1026&to=szczepionka>
 21. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2013 r., poz. 15.
 22. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/main.php?p=3&id=46>
 23. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
 24. <http://www.aotm.gov.pl>

25. <http://www.cadth.ca>
26. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
27. http://www.e-przychodnia.org/choroby_ukladu_trawienego_pokarmowego/10263_blonica-dyfteryt.html
28. <http://www.health.gov.au>
29. <http://www.medicijnkosten.nl/>
30. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
31. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
32. <http://www.nelm.nhs.uk/en>
33. <http://www.neonatologia.ujastek.pl/szczepienia/wybrane-szczepienia-obowiazkowe.html>.
34. <http://www.nice.org.uk>
35. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
36. <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/07pdf/acs33-01.pdf>
37. <http://www.pharmac.govt.nz>
38. <http://www.pharmac.health.nz/>
39. http://www.poradnikzdrowie.pl/zdrowie/zdrowie-rodziny/bakteryjne-choroby-zakazne-szkarlatyna-blonica-krztusiec_33665.html
40. <http://www.scottishmedicines.org.uk/Home>.
41. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
42. <http://www.wydzialszczepien.pl/56-w-haemophilus-influenzae-typu-b.html>.
43. <http://www.zzpprzyzmz.pl/index.php>
44. http://zdrowie.flink.pl/szczepienia_ochronne.php
45. Hudgens MG, Gilbert PB, Self SG, Endpoints in vaccine trias, *Statistical Methods in Medical Research* 2004; 13: 1-26.
46. Indeks Leków Medycyny Praktycznej <http://indeks.mp.pl/>
47. Informator o lekach Ministerstwa Zdrowia <http://www.bil.aptek.pl/servlet/bil/start>
48. Jarząbek Z, Końcowa faza realizacji programu eradykacji *poliomyelitis* – problemy pozostałe do rozwiązania, *Przegląd Epidemiologiczny*, 2005; 59: 59-68.
49. Kroger AT, Atkinson WL, Marcuse EK, Pickering LK, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2006; 55 (RR-15): 1-48.
50. Kroger AT, Sumaya CV, Pickering LK, Atkinson WL, General Recommendations on Immunization, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *Morbidity and Mortality Weekly Report, Recommendations and Reports / Vol. 60 / No. 2, January 28, 2011*.
51. American Academy of Pediatrics, Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule—United States, 2013, *Pediatrics*, Vol.131, No 2, February 2013.

52. ACIP Childhood/Adolescent Immunization Work Group, Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Recommended Immunization Schedules for Persons Aged 0 Through 18 Years and Adults Aged 19 Years and Older – United States, 2013, Morbidity and Mortality Weekly Report, February 1, 2013 / Vol. 62.
53. Magdzik W, Kierunki zmian kalendarza szczepień ochronnych w Europie i w Polsce, Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/kursy/2004/Mat_2_3.pdf .
54. Magdzik W, Naruszewicz-Lesiuk D, Zieliński A, Wakcynologia, wyd II, poszerzone i aktualizowane, a-medica Press 2007.

-
56. Plotkin SA, Liese J, Madhi SA, Ortiz E, A DTaP-IPV//PRP~T vaccine (Pentaxim™): a review of 16 years' clinical experience, *Expert Rev. Vaccines* 10(7), 981-1005 (2011).
 57. Mazurowska-Magdzik W, Szczepionki monowalentne i poliwalentne (skojarzone). Wady i zalety ich stosowania, *Przegląd Pediatryczny* 2001, vol 31, No 2, 103-106.
 58. Mrozińska M, Poszwińska B, *Haemophilus influenzae* typu b – epidemiologia, klinika, profilaktyka, *Przew Lek* 2002, 5, 10, 63-70
 59. Mrukowicz J, Wysocki J, Pytania do ekspertów. Szczepionki skojarzone, *Med. Prakt Pediatra* 2/2010.
 60. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny Departament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi, Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2010 roku, Warszawa 2011.(pdf) http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
 61. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny Departament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi, Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2011 roku, Warszawa 2012.(pdf) http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
 62. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny - Departament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi, Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2012 r- wstępne dane, Warszawa, 2013. (pdf) http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
 63. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny - Departament Przeciwepidemiczny, Choroby zakaźne i zatrucia w 2007 roku PZH, Warszawa 2008. (pdf) http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
 64. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny - Departament Przeciwepidemiczny, Choroby zakaźne i zatrucia w 2008 roku PZH, Warszawa 2009. (pdf) http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
 65. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny - Departament Przeciwepidemiczny, Choroby zakaźne i zatrucia w 2009 roku PZH, Warszawa 2010. (pdf) http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
 66. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny - Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny - Departament Zapobiegania oraz Zwalczenia Zakażeń i Chorób Zakaźnych u Ludzi, Choroby zakaźne i zatrucia w 2010 roku PZH, Warszawa 2011. (pdf) http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html

67. National Institute for Health and Clinical Excellence, Reducing differences in the uptake of immunisations (including targeted vaccines) among children and young people aged under 19 years, September 2009.(pdf) <http://www.nice.org.uk/>
68. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Przeciwepidemiczny i Oświaty Zdrowotnej, Choroby zakaźne i zatrucia w 2000 roku PZH, Warszawa 2001. (pdf) http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
69. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Przeciwepidemiczny i Oświaty Zdrowotnej, Choroby zakaźne i zatrucia w 2001 roku PZH, Warszawa 2002. (pdf) http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
70. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Przeciwepidemiczny i Oświaty Zdrowotnej, Choroby zakaźne i zatrucia w 2002 roku PZH, Warszawa 2003. (pdf) http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
71. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Przeciwepidemiczny, Choroby zakaźne i zatrucia w 2003 roku PZH, Warszawa 2004. (pdf) http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
72. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Przeciwepidemiczny, Choroby zakaźne i zatrucia w 2004 roku PZH, Warszawa 2005. (pdf) http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
73. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Przeciwepidemiczny, Choroby zakaźne i zatrucia w 2005 roku PZH, Warszawa 2006. (pdf) http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
74. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Przeciwepidemiczny, Choroby zakaźne i zatrucia w 2006 roku PZH, Warszawa 2007. (pdf) http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
75. Program Szczepień Ochronnych na rok 2013, Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 29 października 2012 r., Dziennik Urzędowy Ministra Zdrowia, Warszawa 2012, poz. 78. (pdf)
76. Przegląd Epidemiologiczny – kwartalnik; Organ Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, tom 65, nr 1, 2011.
77. Przegląd Epidemiologiczny, Kwartalnik, Organ Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny i Polskiego Towarzystwa Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych, 2011, tom 65, nr 2.
78. Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedules—United States, 2012, Committee on Infectious Diseases, Pediatrics 2012;129;385. <http://pediatrics.aappublications.org/content/129/2/385.full.pdf+html>
79. Rosińska M, Stefanoff P, Jarząbek Z, Eradykacja poliomyelitis w Polsce - Ocena realizacji programu, Przegląd Epidemiologiczny 2004;58:185–96.
80. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
81. Szczeklik A. red., Choroby wewnętrzne, Stan wiedzy na rok 2011, Medycyna Praktyczna 2011.

82. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r., <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=031839>
83. Zepp F, Schmitt HJ, Cleerbout J et al., Przegląd 8-letniego doświadczenia ze szczepionką Infanrix hexa® (6-walentną szczepionką DTPa-HBV-IPV/Hib), *Expert Rev. Vaccines* 8(6), 663-678 (2009).
84. Juretzko P, von Kries R, Hermann M, Wirsing von König CH, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany. *Clin Infect Dis.* 2002 Jul 15;35(2):162-7.
85. Centrum informacji o leku (www.leki-informacje.pl)
86. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/main.php?p=3&id=134&sz=960&to=szczepionka>
87. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/main.php?p=3&id=132&sz=914&to=szczepionka>
88. Charakterystyka produktu leczniczego dla preparatu Rotarix® (PDF) <http://www.ema.europa.eu>
89. Charakterystyka produktu leczniczego dla preparatu RotaTeq® (PDF) <http://www.ema.europa.eu>
90. <http://szczepienia.pzh.gov.pl/main.php?p=3&id=139&sz=1121&to=szczepionka>
91. Charakterystyka produktu leczniczego dla preparatu HAVRIX® 720 Junior (PDF) www.gsk.com.pl
92. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000295/WC500032647.pdf
93. Kalies H, Grote V, Verstraeten T, Hessel L, Schmitt HJ, von Kries R. The use of combination vaccines has improved timeliness of vaccination in children. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Jun;25(6):507-12.
94. Charakterystyka produktu leczniczego dla preparatu Vaqta® 25; http://www.stopnop.pl/images/PDF/vaqta_25.pdf, http://www.dobreszczepionki.pl/ulotki/Vaqta25_po_polsku.pdf