

Pentaxim[®]

*szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi
(bezkomórkowa, złożona), poliomyelitis (inaktywowana)
i Haemophilus typ b (skoniugowana), adsorbowana*

Analiza problemu decyzyjnego

Wersja 1.0

Kraków 2014

Spis treści

Wykaz skrótów	6
1. Analiza problemu decyzyjnego.....	7
1.1. Definiowanie problemu decyzyjnego	8
1.2. Opis problemu zdrowotnego – błonica, tężec, krztusiec, poliomyelitis, zakażenia inwazyjne <i>Haemophilus influenzae</i> typ b	8
1.2.1. Przegląd współczynników epidemiologicznych dla analizowanych problemów zdrowotnych.....	10
1.2.2. Immunoprofilaktyka czynna – szczepienia	11
1.3. Definicja populacji docelowej uwzględnionej w analizach klinicznej oraz ekonomicznej	14
1.4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej	15
1.5. Obecna praktyka kliniczna – Program Szczepień Ochronnych (PSO)	17
1.6. Opis ocenianej interwencji – szczepionka Pentaxim.....	19
1.6.1. Zagadnienia rejestracyjne	19
1.6.2. Grupa farmakoterapeutyczna	19
1.6.3. Kod ATC	19
1.6.4. Dostępne preparaty.....	19
1.6.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	19
1.6.6. Wskazania.....	20
1.6.7. Dawkowanie i sposób podawania	20
1.6.8. Przeciwwskazania.....	21
1.6.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	21
1.6.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	23
1.6.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	23
1.6.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	23
1.6.13. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	23
1.7. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania szczepionek przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis oraz Hib.....	24
1.8. Dobór komparatorów celem porównawczej oceny szczepionki Pentaxim.....	26
1.9. Opis technologii opcjonalnych	28
1.10. Dobór punktów końcowych celem oceny porównawczej szczepionki Pentaxim	29
1.11. Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych	30
1.12. Zakres analiz	31

1.12.1.	Analiza efektywności klinicznej	31
1.12.2.	Analiza ekonomiczna	32
1.12.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	33
2.	Piśmiennictwo	34
3.	Załączniki	38
3.1.	Wkład autorów w opracowanie raportu	39
3.2.	Opis komparatora – szczepionka DTP	40
3.2.1.	Zagadnienia rejestracyjne	40
3.2.2.	Grupa farmakoterapeutyczna	40
3.2.3.	Kod ATC	40
3.2.4.	Dostępne preparaty.....	40
3.2.5.	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	40
3.2.6.	Wskazania.....	41
3.2.7.	Dawkowanie i sposób podawania	42
3.2.8.	Przeciwwskazania	42
3.2.9.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	43
3.2.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	44
3.2.11.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	44
3.2.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	44
3.2.13.	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	44
3.3.	Opis komparatora – szczepionka Act-HIB	45
3.3.1.	Zagadnienia rejestracyjne	45
3.3.2.	Grupa farmakoterapeutyczna	45
3.3.3.	Kod ATC	45
3.3.4.	Dostępne preparaty.....	45
3.3.5.	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	45
3.3.6.	Wskazania.....	46
3.3.7.	Dawkowanie i sposób podawania	46
3.3.8.	Przeciwwskazania	47
3.3.9.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	47
3.3.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	47
3.3.11.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	48
3.3.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	48

3.3.13.	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	48
3.4.	Opis komparatora – szczepionka IPV	49
3.4.1.	Zagadnienia rejestracyjne	49
3.4.2.	Grupa farmakoterapeutyczna	49
3.4.3.	Kod ATC	49
3.4.4.	Dostępne preparaty.....	49
3.4.5.	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	49
3.4.6.	Wskazania.....	50
3.4.7.	Dawkowanie i sposób podawania	50
3.4.8.	Przeciwwskazania	51
3.4.9.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	51
3.4.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	52
3.4.11.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	52
3.4.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	52
3.4.13.	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	52
3.5.	Opis komparatora – szczepionka Infanrix-DTPa.....	53
3.5.1.	Zagadnienia rejestracyjne	53
3.5.2.	Grupa farmakoterapeutyczna	53
3.5.3.	Kod ATC	53
3.5.4.	Dostępne preparaty.....	53
3.5.5.	Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne	53
3.5.6.	Wskazania.....	54
3.5.7.	Dawkowanie i sposób podawania	54
3.5.8.	Przeciwwskazania	54
3.5.9.	Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	55
3.5.10.	Wpływ na płodność, ciążę i laktację.....	56
3.5.11.	Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	56
3.5.12.	Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn	57
3.5.13.	Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji	57
3.6.	Spis tabel	59
3.7.	Spis wykresów	60

Wykaz skrótów

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
AHS	<i>Alberta Health Services</i>
DTaP	szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi, bezkomórkowa
DTP	szczepionka skojarzona przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi
FHA	hemaglutynina włókienkowa
Hib	<i>Haemophilus influenzae typ b</i>
IPV	szczepionka przeciw <i>poliomyelitis</i> , inaktywowana
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NOP	niepożądane odczyny poszczepienne
OPV	szczepionka przeciw <i>poliomyelitis</i> żywa, atenuowana
PRP	fosforan polirybozorybitolu
PSO	Program Szczepień Ochronnych
PT	toksyna krztuścowa
PTxd	toksoid krztuścowy
ZOMR	zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych
PPMA	postępujący zanik mięśni po <i>poliomyelitis</i>

Analiza problemu decyzyjnego

Rozdział

I

1.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem niniejszej analizy jest zdefiniowanie schematu PICO i zaproponowanie kierunku oraz zakresu analiz: efektywności klinicznej, ekonomicznej jak również wpływu na system ochrony zdrowia, w związku z oceną zasadności finansowania pięcioskładnikowej szczepionki Pentaxim® (DTaP-IPV//PRP~T) stosowanej w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi i poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni i inne), w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia oraz w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia.

1.2. Opis problemu zdrowotnego – błonica, tężec, krztusiec, poliomyelitis, zakażenia inwazyjne *Haemophilus influenzae* typ b

Błonica (ICD-10: A 36)

Błonica jest bakteryjną chorobą zakaźną powodowaną przez maczugowce *Corynebacterium diphtheriae* i *Corynebacterium ulcerans* posiadające zdolność produkcji egzotoksyny błoniczej (Paradowska-Stankiewicz 2010). Choroba przenoszona jest drogą kropelkową. Objawy stanowią głównie następstwa działania egzotoksyny, która dostaje się do krwiobiegu i powoduje uszkodzenia w mięśniu serca oraz układzie nerwowym (Zasada 2013).

Tężec (ICD-10: A33-A35)

Tężec jest ostrą chorobą zakaźną spowodowaną przez neurotoksynę produkowaną przez Gram-dodatnie laseczki *Clostridium tetanii*. Przetrwalniki bakterii dostają się do organizmu przez zanieczyszczone rany. Uwalniana przez mikroorganizmy egzotoksyna tężcowa (tetanospazmina) prowadzi do występowania napadów skurczów mięśni poprzecznie prążkowanych, w tym mięśni oddechowych, co skutkować może zatrzymaniem oddechu (Adamek 2001, Kłapeć 2010).

Krztusiec (ICD 10: A37)

Krztusiec wywołany jest przez Gram-ujemne bakterie *Bordetella pertussis*. Zakażenie przenoszone jest drogą kropelkową. Choroba uznawana jest za jedną z najbardziej zaraźliwych spośród znanych zakażeń, w przypadku kontaktu z chorym 9 na 10 osób rozwija objawy infekcji (Dulny 2002). Najistotniejszym elementem patogenetycznym zakażenia pałeczką *B. pertussis* są produkowane przez te bakterie toksyny, z których szczególną rolę odgrywa toksyna krztuścowa (z ang. *Pertussis Toxin*, PT). Oprócz wywoływania leukocytozy, hamowania migracji komórek zapalnych w miejsce zakażenia oraz

uczulania na histaminę i serotoninę, PT jest immunogenem, przeciwko któremu organizm produkuje specyficzne przeciwciała (Dulny 2002).

Poliomyelitis (ICD-10: A80)

Nagminne porażenie dziecięce (z łac. *poliomyelitis*), nazywane także chorobą Heinego-Medina jest ostrym zakażeniem wirusowym powodowanym przez jeden z trzech typów jednoniciowych wirusów RNA z rodziny *Picornaviridae* (Wallace 2013, Ślusarczyk 2010). Zakażenie szerzy się drogą fekalno-oralną i związane jest z uszkodzeniem motoneuronów rogów przednich rdzenia kręgowego, opuszki mózgu oraz kory ruchowej (Wallace 2013, Matyja 2012).

Zakażenia *Haemophilus influenzae* typ B

Haemophilus influenzae to Gram-ujemna pałeczka fizjologicznie występująca jako flora nosogardła. Występują zarówno szczepy bezotczkowe jak również otoczkowe, te ostatnie oznaczane według typu od a do f. Szczególnie patogenne są otoczkowe bakterie typu b (Kupś 2005). Za wirulencję bakterii odpowiedzialny jest szereg czynników, w tym wydzielany do środowiska oligosacharyd powodujący lizę urzęsionych komórek nabłonka oddechowego. Zakażenia przenoszone są drogą kropelkową (Kupś 2005). U dzieci poniżej 5 roku życia szczepy otoczkowe typu b mogą być przyczyną inwazyjnych zakażeń takich jak zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, zapaleń płuc, zapaleń nagłośni, posocznicy oraz zapaleń szpiku kostnego (Kupś 2005, Małeczka 2004).

Typowe objawy omawianych zakażeń podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przebieg kliniczny błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń Hib.

schorzenie/patogen	przebieg zakażenia
Błonica	czas inkubacji 2-5 dni, pierwsze objawy w miejscu kolonizacji – gardło, krtań, migdałki podniebienne, spojówki; charakterystyczne powstawanie błon rzekomych - szarych, półprzezroczystych nalotów krwawiących przy próbie usunięcia (Wysocki 2013)
Tężec	czas inkubacji 3-50 dni (Kłapeć 2010), 3 kliniczne odmiany: tężec uogólniony, tężec miejscowy oraz tzw. <i>Tetanus cephalicus</i> obejmujący porażenie jednego z nerwów czaszkowych (Kłapeć 2010), objawy obejmują sztywność karku, tzw. uśmiech sardoniczny, kurcze mięśni grzbietu oraz mięśni oddechowych prowadzące do ostrej niewydolności oddechowej (Adamek 2001, Kłapeć 2010)
Krztusiec	czas inkubacji 6 do 20 dni; klasycznie przebieg kilkufazowy: faza kataralna – niezbyt górnych dróg oddechowych, faza napadowego kaszlu – po 1-2 tyg., z ciężkimi napadami kaszlu do 15/24 godz., trwa 4-10 tyg., faza zdrowienia – ustępowanie objawów w okresie 1-2 tyg. (Dulny 2002)
Poliomyelitis	czas inkubacji 5-35 dni, dwie postaci kliniczne (Ślusarczyk 2010): nieporażenna (90-95%) – subkliniczne lub poronna z bólami głowy, bez porażenia mięśni porażenna (1-2%) w tym postać rdzeniowa – niesymetryczne porażenia wiotkie mię-

schorzenie/patogen	przebieg zakażenia
Inwazyjne Zakażenia <i>Haemophilus influenzae</i> typ b	śni szkieletowych, głównie kończyn dolnych; postać opuszkowa (2% postaci porażonych) z uszkodzeniem ośrodków neurovegetatywnych i porażeniem mięśni oddechowych prowadzącym do zaburzeń oddychania (<i>Matyja 2012</i>) okres wylegania jest prawdopodobnie krótki 2-4 dni, zakażenie może przebiegać pod postacią ZOMR (50-64%) z towarzyszącymi silnymi bólami głowy, światłowstrętem i przeczuć; zapalenia nagłośni (7-12%) z nasiloną dusznością wdechową; sepsy (6-26%) z gorączką, bólami głowy i wysypką krwotoczną; zapalenia płuc (8-22%) lub innymi postaciami klinicznymi (<i>Szenborn 2013</i>)

Omawiane zakażenia mogą prowadzić do niebezpiecznych dla życia powikłań. Najistotniejsze informacje dotyczące następstw zakażeń bakteriami błonicy, tężca, krztuśca, *Haemophilus influenzae* typ b oraz wirusem Polio zestawiono w tabeli.

Tabela 2. Powikłania błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń Hib.

schorzenie/patogen	powikłania zakażenia
Błonica	w następstwie wydzielania egzotoksyny może dochodzić do zapalenia mięśnia serca, martwicy cewek nerkowych, zaburzeń przewodzenia bodźców w obrębie układu nerwowego (<i>Wysocki 2013, Paradowska-Staszkiwicz 2010</i>)
Tęžec	najgroźniejsze powikłania postaci uogólnionej (80% przypadków) – kurcze mięśni oddechowych prowadzące do ostrej niewydolności oddechowej oraz zgonu (<i>Adamek 2001, Kłapeć 2010</i>)
Krtusiec	zapalenie ucha środkowego, zapalenie płuc, ropniak opłucnej, rozstrzenie oskrzeli, rozedma, ciężkie postaci mogą zakończyć się zgonem (<i>Dulny 2002</i>)
Poliomyelitis	postępujący zanik mięśni po polio (PPMA), zespół post-polio związany z dysfunkcją ruchową i przeciążeniem układu mięśniowo-szkieletowego, w przypadku postaci porażennej opuszkowej – niewydolność oddechowa i zgon (<i>Matyja 2012</i>)
Inwazyjne Zakażenia <i>Haemophilus influenzae</i> typ b	najpoważniejszym powikłaniem inwazyjnego zakażenia Hib jest zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, które w którym śmiertelność wynosi około 5% (<i>Kupś 2005</i>), Hib powodować może sepsę, ciężko przebiegające zapalenia płuc i zapalenia nagłośni prowadząc do śmierci w 3-6% lub trwałego kalectwa w 20% przypadków (<i>Szenborn 2013</i>)

1.2.1. Przegląd współczynników epidemiologicznych dla analizowanych problemów zdrowotnych

Zarówno błonica, tężec, poliomyelitis oraz inwazyjne zakażenia *Haemophilus influenzae* typ b nie są schorzeniami częstymi w populacji polskiej, w dużej mierze dzięki zastosowaniu szczepień ochronnych (*Szenborn 2013, Wysocki 2013*). W roku 2012 w skali całego kraju notowano do około 40 przypadków wymienionych chorób, nie odnotowano przypadków błonicy (*PZH 2012*). Z kolei zapadalność na krtusiec wynosi około 12,16 przypadku/100 tys. osób populacji ogólnej, a w roku 2012 zarejestrowano 1824 potwierdzone przypadki choroby (*PZH 2012*). Współczynniki zapadalności i rozpowszechnienia stanów klinicznych ocenianych w ramach niniejszego raportu zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Współczynniki zapadalności i rozpowszechnienia błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń Hib w warunkach polskich (PZH 2012).

patogen	epidemiologia zakażeń
Błonica	W latach 2011-2012 nie rejestrowano nowych zakażeń (PZH 2012)
Tężec	W roku 2012 zarejestrowano łącznie 19 przypadków; zapadalność 0,049/100 tys. W roku 2011 tężec był powodem 5 zgonów (PZH 2012).
Krztusiec	W roku 2012 zarejestrowano 4684 przypadki choroby, w tym 1824 potwierdzone; zapadalność 12,16/100 tys. osób populacji ogólnej (PZH 2012)
Poliomyelitis	W Polsce nie występuje poliomyelitis. Polska jest krajem wolnym od dzikiego wirusa poliomyelitis (PZH 2012)
Inwazyjne Zakażenia <i>Haemophilus influenzae</i> typ b	W roku 2012 zarejestrowano 36 przypadków inwazyjnych zakażeń Hib; współczynnik zapadalności 0,09/100 tys. osób populacji ogólnej (PZH 2012)

1.2.2. Immunoprofilaktyka czynna – szczepienia

Immunoprofilaktyka w zależności od rodzaju postępowania dzieli się na (Wysocki 2013a):

- czynną, tzw. **szczepienie**, które związane jest z wprowadzeniem do ustroju jednego lub kilku antygenów, mających na celu zastymulowanie układu immunologicznego do wytworzenia swoistych przeciwciał oraz odpowiedzi komórkowej. Szczepienia mogą mieć charakter pierwotny lub przypominający.
- bierną, polegającą na wprowadzeniu do ustroju gotowych przeciwciał o odpowiedniej swoistości;
- czynno-bierną, łączącą cechy wymienionych wyżej metod.

Szczepionki klasyfikuje się w zależności od liczby i charakteru zawartych w nich antygenów na (Wysocki 2013a):

- skojarzone – zawierające antygeny co najmniej 2 gatunków drobnoustrojów;
- monowalentne – zawierające antygeny wyłącznie jednego serotypu pojedynczego gatunku drobnoustroju;
- poliwalentne – zawierające antygeny co najmniej 2 serotypów danego gatunku drobnoustroju.

Antygeny mogą być dostarczane w formie oczyszczonej lub w postaci kompletnego osłabionego mikroorganizmu, stąd wyróżnia się (Wysocki 2013a):

- szczepionki żywe;
- szczepionki nieżywe.

Produkcja żywych szczepionek polega na osłabieniu mikroorganizmu i zmniejszeniu jego zjadliwości przez tzw. proces **atenuacji**. Warto w tym miejscu zwrócić uwagę na fakt, iż w przypadku szczepień przeciwko poliomyelitis zastosowanie znajdują zarówno szczepionki nieżywe, tzw. IPV - inaktywowane, oraz żywe, tzw. OPV, zawierające osłabione wirusy polio. Zaletą tej drugiej grupy szczepionek jest droga podania imitująca naturalny przebieg infekcji, przy jednoczesnym ryzyku wystąpienia pełnego zakażenia z rozwojem objawów klinicznych (p. wyżej).

1.2.2.1. Niepożądane odczyny poszczepienne (NOP).

Zastosowanie szczepień ochronnych wiąże się z niebezpieczeństwem występowania tzw. **niepożądanych odczynów poszczepiennych**. Ich rodzaje oraz kryteria rozpoznania zostały szczegółowo kreślone w Załączniku do rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz kryteriów ich rozpoznawania z dnia 21 grudnia 2010 r. (MZ 21/12/2010), który zacytowano poniżej:

„Jeśli nie podano inaczej i z wyjątkiem odczynów po szczepieniu BCG, za związane czasowo ze szczepieniem uznaje się zaburzenia stanu zdrowia, które wystąpiły w okresie 4 tygodni po podaniu szczepionki. Mogą one być wynikiem:

- 1) *indywidualnej reakcji organizmu człowieka szczepionego na podanie szczepionki;*
- 2) *błędów wykonania szczepionki lub błędów podania szczepionki;*
- 3) *zjawisk od szczepienia niezależnych, a tylko przypadkowo pojawiających się po szczepieniu.*

*Jako **ciężki niepożądany odczyn poszczepienny** kwalifikuje się niepożądany odczyn poszczepienny, który zagraża życiu i może:*

- 1) *wymagać hospitalizacji w celu ratowania zdrowia;*
- 2) *prowadzić do trwałego ubytku sprawności fizycznej lub umysłowej;*
- 3) *kończyć się śmiercią.*

*Jako **poważny niepożądany odczyn poszczepienny** kwalifikuje się niepożądany odczyn poszczepienny, który charakteryzuje się dużym nasileniem objawów w postaci znacznego obrzęku kończyny, silnego jej zaczerwienienia, wysokiej gorączki, ale:*

- 1) *nie wymaga zwykle hospitalizacji w celu ratowania zdrowia;*
- 2) *nie prowadzi do trwałego uszczerbku dla zdrowia;*
- 3) *nie stanowi zagrożenia dla życia.*

Jako **łagodny niepożądany odczyn poszczepienny** kwalifikuje się niepożądany odczyn poszczepienny, który nie ma szczególnie dużego nasilenia, a charakteryzuje się występowaniem:

- 1) miejscowego obrzęku kończyny;
- 2) silnego miejscowego zaczerwienienia;
- 3) gorączki”.

1.3. Definicja populacji docelowej uwzględnionej w analizach klinicznej oraz ekonomicznej

Zgodnie ze wskazaniami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego, szczepionka Pentaxim jest stosowana w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi i *poliomyelitis* oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae typ b* (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nągłośni i inne), w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia oraz w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia (*ChPL Pentaxim 2012*).

Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych (*PSO 2014*) szczepienie pierwotne (3 dawki) podawane jest między 2 a 6 miesiącem życia, natomiast uzupełniające – pomiędzy 16 a 18 miesiącem życia.

Z tego względu populację docelową zdefiniowano jako grupę ze wskazaniami do zastosowania szczepienia pierwotnego, czyli jako wszystkie niemowlęta między 2 a 6 miesiącem życia oraz do szczepienia uzupełniającego – dzieci do ukończenia 2 roku życia, poddawane szczepieniu rok po dawkach pierwotnych.

1.4. Oszacowanie liczebności populacji docelowej

Oceniana w obrębie niniejszego raportu skojarzona szczepionka Pentaxim, zgodnie z informacją przedstawioną w charakterystyce produktu (*ChPL Pentaxim 2012*), wskazana jest do stosowania w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia oraz w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, do ukończenia drugiego roku życia. Zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych na rok 2014 (*PSO 2014*) opublikowanym w Dzienniku Urzędowym Ministra Zdrowia wśród szczepień obowiązkowych w pierwszym i drugim roku życia wymienione zostały szczepienia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, zakażeniom *Haemophilus influenzae typ b*, *poliomyelitis*, WZW typu B, gruźlicy, odrze, śwince i różyczce. Pierwsze pięć wymienionych patogenów obejmowane jest przez spektrum działania ocenianej w niniejszym raporcie szczepionki Pentaxim.

W tej sytuacji, biorąc pod uwagę obowiązkowy charakter omawianych szczepień (*Ustawa 2008*), zasadnym wydaje się ustalenie populacji docelowej dla szczepionki Pentaxim jako niemowląt i dzieci w wieku od ukończenia 6 tygodni do ukończenia 2 roku życia, bez przeciwwskazań do jej zastosowania.

Oszacowanie maksymalnej populacji docelowej dla szczepionki Pentaxim można wykonać uwzględniając prawdopodobną liczbę urodzeń w danym roku oraz liczbę dzieci w wieku do końca 2 roku życia (urodzonych w roku poprzednim). Obliczenia te dla bieżącego roku (2014) wykonano w oparciu o publikowane w rocznikach demograficznych dane GUS z kilku ostatnich lat.

Tabela 4. Urodzenia żywe, śmiertelność dzieci w pierwszym roku życia i liczba dzieci w wieku .

	2008	2009	2010	2011	2012
Urodzenia żywe	414 499	417 589	413 300	388 416	386 257
Prawdopodobieństwo zgonu	0,618%	0,604%	0,537%	0,508%	0,503%
Liczba dzieci w wieku 1 roku (12-24 mies.)	-	411 937	415 067	411 081	386 443

W powyższych obliczeniach zakłada się zgon na koniec roku, co nieznacznie może zawyżać liczbę dzieci rzeczywiście poddawanych szczepieniu (należy oczekiwać wyższej śmiertelności w okresie tuż po urodzeniu), jednakże jest to podejście konserwatywne.

Biorąc pod uwagę dane dotyczące żywych urodzeń od 2009 roku, zaobserwowano niewielki ujemny trend w zmianie tej liczebności. [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted]

[Redacted]

Podobnie, śmiertelność w analizowanej grupie wiekowej również zmniejsza się z roku na rok [Redacted]

[Redacted]

1.5. Obecna praktyka kliniczna – Program Szczepień Ochronnych (PSO)

Na mocy ustawy z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, w warunkach polskich istnieje obowiązek szczepień ochronnych, których kalendarz jest okresowo publikowany przez Główny Inspektorat Sanitarny (*Ustawa 2008*). W załączniku do komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2013 r. opublikowany został Program Szczepień Ochronnych, który obowiązywać będzie w roku 2014 (*PSO 2014*). Zgodnie z informacjami w nim zawartymi, szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, *Haemophilus influenzae* typ b oraz poliomyelitis, zatem przeciw patogenom objętym przez pięcioskładnikową szczepionkę Pentaxim, przewidziane są u dzieci w pierwszym roku życia pomiędzy 2. a 6. miesiącem życia oraz w 2. r.ż. pomiędzy 16. a 18. miesiącem życia.

Szczepienia przeciwko **błonicy, tężcowi i krztuścowi** są obecnie wykonywane szczepionką DTP w trzech dawkach (*PSO 2014*) podawanych dwukrotnie w odstępach 6-8 tygodni jako szczepienie pierwotne w pierwszym roku życia oraz jeden raz w drugim roku życia (szczepienie uzupełniające). Należy zwrócić uwagę na fakt, że w przypadku szczepień przeciwko krztuścowi obecnie refundowana jest szczepionka pełnokomórkowa, jedynie w przypadku przeciwskażeń do jej zastosowania oraz u dzieci z niską masą urodzeniową lub urodzonych przed 37 tygodniem ciąży (*PSO 2014*), stosowana jest szczepionka bezkomórkowa (tzw. acelularna, aP – z ang. *acelullar Pertussis*).

Z kolei szczepienie przeciwko **poliomyelitis** (inaczej ostre nagminne porażenie dziecięce, choroba Heinego-Medina) w postaci szczepionki inaktywowanej (IPV) podaje się domięśniowo lub podskórnie na przełomie 3 i 4 miesiąca życia (pierwsza dawka), jednocześnie z drugą dawką szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi, natomiast drugą dawkę IPV podaje się po 6-8 tygodniach łącznie z trzecią dawką szczepienia przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi. Kolejna dawka szczepionki IPV (jako szczepienie uzupełniające) podawana jest w 16 – 18 miesiącu życia dziecka łącznie ze szczepionką DTP.

Szczepienie przeciwko **inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b (Hib)** realizowane jest w cyklu trzech dawek szczepienia pierwotnego podawanych w pierwszym roku życia dziecka oraz jednej dawki szczepienia uzupełniającego stosowanej w 2 roku życia dziecka.

Dopuszczalne jest stosowanie skojarzone DTaP-HIB, DTaP-IPV-HIB oraz DTaP-IPV-HIB-HBV. Na chwilę powstawania niniejszego opracowania, wymienione preparaty skojarzone nie są finansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia (*PSO 2014*). Graficzne podsumowanie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013 zaprezentowano na wykresie poniżej.

Wykres 2 Schemat kalendarza szczepień przewidzianego na rok 2014 z zaznaczeniem miejsca zastosowania ocenianej interwencji (PSO 2014).

wiek		gruźlica	WZW typu B*	błonica	tężec	krztusiec	Hib**	Poliomyelitis***	odra	świnka	różyczka
1. rok życia	1. doba życia										
	2 miesiąc życia										
	3-4 miesiąc życia										
	5-6 miesiąc życia										
	7 miesiąc życia										
2 rok życia	13-14 miesiąc życia										
	16-18 miesiąc życia										
6 rok życia											
10 rok życia											
14 rok życia											
19 rok życia											

* WZW B wirusowe zapalenie wątroby typu B;

** Hib inwazyjne zakażenie *Haemophilus Influenzae* typu b;

*** poliomyelitis oznacza ostre nagminne porażenie dziecięce.

dawki szczepionki skojarzonej Pentaxim znajdujące zastosowanie w proponowanym Programie Szczepień Ochronnych

1.6. Opis ocenianej interwencji – szczepionka Pentaxim

Ocenianą interwencją wnioskowaną jest zastosowanie szczepionki skojarzonej Pentaxim w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi i poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni i inne), w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia oraz w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia.

Poniższe opracowanie powstało w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 24 sierpnia 2012 roku udostępnionej przez Zleceniodawcę (*ChPL Pentaxim 2012*).

1.6.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Sanofi Pasteur S.A. 2, avenue Pont Pasteur 69007 Lyon, Francja.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10130.

Data wydania pierwszego dopuszczenia do obrotu: 16 grudnia 2003 roku.

1.6.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Grupa farmakoterapeutyczna: bakteryjne i wirusowe szczepionki skojarzone.

1.6.3. Kod ATC

J07CA06

1.6.4. Dostępne preparaty

Pentaxim, proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

1.6.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Toksyna błonicza oraz tężcowa są odtoksycznione formaldehydem, a następnie oczyszczone.

Szczepionka przeciw poliomyelitis jest otrzymywana przez namnażanie wirusa poliomyelitis typ 1, 2 i 3 na linii komórkowej Vero, oczyszczenie a następnie inaktywowanie formaldehydem.

Bezkomórkowe składniki krztuśca (toksyna krztuścowa PT, hemaglutynina włókienkowa FHA) są otrzymywane z hodowli *Bordetella pertussis*, potem oczyszczane. Toksyna krztuścowa (PT) jest od-

toksyczniana glutaraldehydem i odpowiada toksoidowi krztuścowemu (PTxd). Hemaglutynina włókienkowa (FHA) pozostaje niezmieniona. Wykazano, że PTxd i FHA są dwoma składnikami o zasadniczym znaczeniu w ochronie przed krztuścem.

Polisacharyd otoczkowy PRP (fosforan polirybozorybitolu: PRP) jest uzyskiwany z hodowli *Haemophilus influenzae* typ b i skoniugowany z toksoidem tężcowym (T) co tworzy szczepionkę skoniugowaną PRP-T.

Polisacharyd otoczkowy (fosforan polirybozorybitolu: PRP) wywołuje odpowiedź immunologiczną i produkcję przeciwciał anti-PRP u ludzi. Jednakże, jak dla wszystkich antygenów polisacharydowych, odpowiedź immunologiczna jest grasiczniezależna, charakteryzująca się niską immunogennością u niemowląt i brakiem pamięci immunologicznej poniżej 15. miesiąca życia. Kowalencyjne wiązanie polisacharydu otoczkowego *Haemophilus influenzae* typ b z białkiem nośnikowym, toksoidem tężcowym, pozwala skoniugowanej szczepionce zachować się jak antygen grasiczozależny wywołujący swoistą odpowiedź serologiczną anti-PRP u niemowląt oraz powstanie pamięci immunologicznej.

1.6.6. Wskazania

Ta szczepionka jest stosowana w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi i poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni i inne):

- w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia,
- w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia.

Ta szczepionka nie zapobiega zakażeniom wywołanym przez inne typy *Haemophilus influenzae* ani zapaleniom opon mózgowo-rdzeniowych wywołanym przez inne drobnoustroje.

1.6.7. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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.

Sposób podawania

Podawać domięśniowo.

Zaleca się podawanie w środkową część przednio-bocznej części uda.

1.6.8. Przeciwwskazania

- Znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki Pentaxim, na jedną z pozostałości z procesu wytwarzania, które mogą być obecne w ilościach śladowych i niewykrywalnych (glutaraldehyd, neomycyna, streptomycyna i polimyksyna B) lub na szczepionki przeciw krztuścowi (bezkomórkowe lub pełnokomórkowe) lub zagrażająca życiu reakcja po poprzednim podaniu szczepionki lub szczepionki zawierającej takie same substancje.
- Gorączka lub ostra choroba, w tych przypadkach szczepienie musi być przełożone.
- Postępująca encefalopatia.
- Encefalopatia w ciągu siedmiu dni po podaniu poprzedniej dawki jakiegokolwiek szczepionki zawierającej antygeny krztuśca (bezkomórkowej lub pełnokomórkowej).

1.6.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Immunogenność szczepionki Pentaxim może być obniżona przez leczenie immunosupresyjne lub niedobory odporności. Zaleca się przełożyć szczepienie do ukończenia leczenia lub wyzdrowienia.

Jednakże szczepienie osób z przewlekłym niedoborem odporności takim jak w zakażeniu wirusem HIV jest zalecane nawet jeśli odpowiedź immunologiczna może być ograniczona.

Jeśli po poprzednim podaniu szczepionki zawierającej toksoid tężcowy wystąpił zespół Guillain-Barré lub zapalenie nerwu barkowego, to decyzja o podaniu jakiegokolwiek szczepionki zawierającej toksoid tężcowy powinna być podjęta po rozważeniu potencjalnych korzyści i możliwego ryzyka. Szczepienie jest zazwyczaj uzasadnione u niemowląt, które nie otrzymały pełnego cyklu szczepienia (tj. otrzymały mniej niż trzy dawki).

Nie wstrzykiwać donaczyniowo: należy upewnić się, że igła nie tkwi w naczyniu krwionośnym. Nie podawać śródskórnie.

Tak jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, szczepionka Pentaxim musi być podawana z zachowaniem ostrożności w przypadku osób z trombocytopenią lub zaburzeniem krzepnięcia, ponieważ u tych osób może wystąpić krwawienie po podaniu domięśniowym.

Szczepienie musi zostać poprzedzone wywiadem lekarskim (szczególnie poprzednie szczepienia i wystąpienie jakiegokolwiek działania niepożądanego po poprzednich szczepieniach) i badaniem lekarskim.

Jeśli jakkolwiek z niżej wymienionych objawów wystąpił w czasowym związku z otrzymaniem szczepionki, decyzja o podaniu kolejnych dawek szczepionki zawierającej antygeny krztuśca powinna być podjęta ostrożnie:

- gorączka $\geq 40^{\circ}\text{C}$ w ciągu 48 godzin niespowodowana inną zidentyfikowaną przyczyną,
- zapaść lub stan podobny do wstrząsu (zespół hipotensyjno-hiporeaktywny) w ciągu 48 godzin po szczepieniu,
- długotrwały, nieutulony płacz trwający 3 godziny lub dłużej, który wystąpił w ciągu 48 godzin po szczepieniu,
- drgawki z lub bez gorączki, występujące w ciągu 3 dni po szczepieniu.

Występowanie w przeszłości drgawek gorączkowych niezwiązanych z poprzednim podaniem szczepionki nie jest przeciwwskazaniem do szczepienia.

Z tego względu, jest szczególnie ważne kontrolowanie temperatury ciała w ciągu 48 godzin po szczepieniu i regularne stosowanie leczenia przeciwgorączkowego przez 48 godzin.

Występowanie w przeszłości drgawek bez gorączki niezwiązanych z poprzednim podaniem szczepionki powinno zostać ocenione przez lekarza specjalistę przed podjęciem decyzji o szczepieniu.

W przypadku wystąpienia w przeszłości obrzęków kończyn dolnych po podaniu szczepionki zawierającej *Haemophilus influenzae* typ b, te dwie szczepionki, szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i szczepionka przeciw *Haemophilus influenzae* typ b skoniugowana, powinny być podane w dwa różne miejsca ciała i w różnych dniach.

Jak w przypadku wszystkich szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, zawsze powinno być łatwo dostępne odpowiednie leczenie i powinien być zapewniony ścisły nadzór w przypadku rzadko występującej reakcji anafilaktycznej po podaniu szczepionki.

Pentaxim nie chroni przed chorobami inwazyjnymi wywołanymi przez serotypy inne niż *Haemophilus influenzae* typ b ani przed zapaleniami opon mózgowo-rdzeniowych wywołanymi przez inne drobnoustroje.

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 ≤ 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

1.6.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie dotyczy.

1.6.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Szczepionka może być podana jednocześnie ze szczepionką przeciw odrze, śwince i różyczce lub ze szczepionką przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, ale w dwa różne miejsca ciała.

1.6.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

1.6.13. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Preparat Pentaxim nie jest w chwili obecnej finansowany ze środków publicznych w żadnym ze wskazań.

1.7. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania szczepionek przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis oraz Hib

Celem odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących stosowania szczepionek przeciwko tężcowi, błonicy, krztuścowi, poliomyelitis oraz zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b przeszukano doniesienia następujących organizacji:

- *The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*
- *National Health Service (NHS)*
- *Alberta Health Services (AHS)*
- *Australian Government Department of Human Services*
- *World Health Organization (WHO)*
- *European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)*

Informacje dotyczące immunoprofilaktyki analizowanych zakażeń odnaleziono w dokumentach ACIP, NHS, AHS, australijskiego ministerstwa zdrowia oraz WHO. Na stronach ECDC nie odnaleziono poszukiwanych wytycznych.

Wytyczne ***Advisory Committee on Immunization Practices*** rekomendują zastosowanie szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi w 3 dawkach szczepienia pierwotnego podawanego w 2., 4. i 6. m.ż., z dawką uzupełniającą podawaną między 15 a 18 m.ż. Szczepionka zawierać powinna bezkomórkowy komponent przeciwkrztuścowy (*ACIP 2013*). Dawka przypominająca szczepionki powinna zostać zastosowana między 4 a 6 r.ż.

Z kolei w odniesieniu do wirusa polio ACIP zaleca stosowanie szczepionki IPV (inaktywowanej) w postaci 3 dawek w 2., 4. i między 6 a 18 m.ż. oraz czwartej dawki w wieku od 4 do 6 lat.

Szczepienie przeciw inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus influenzae* jest zalecane przez ACIP w postaci 3 dawek szczepienia podstawowego (w wieku 2., 4. i 6. miesięcy) oraz jako uzupełniającej dawki czwartej, podawanej między 12 a 15 m.ż. (*ACIP 2013*).

Wytyczne ACIP wskazują, że preferowane jest zastosowanie szczepionek wysokoskojarzonych niż stosowanie poszczególnych szczepionek w oddzielnych iniekcjach (*ACIP 2013*).

Podobnie eksperci **brytyjskiej NHS** rekomendują zastosowanie pięcioskładnikowej szczepionki zawierającej antygeny błonicy i tężca, bezkomórkowy komponent krztuśca, inaktywowany wirus polio oraz antygeny *Haemophilus influenzae* typ b – DTaP/IPV/Hib w postaci 3 dawek – w 2., 3. oraz 4. miesiącu życia (*NHS 2013*).

1.8. Dobór komparatorów celem porównawczej oceny szczepionki Pentaxim

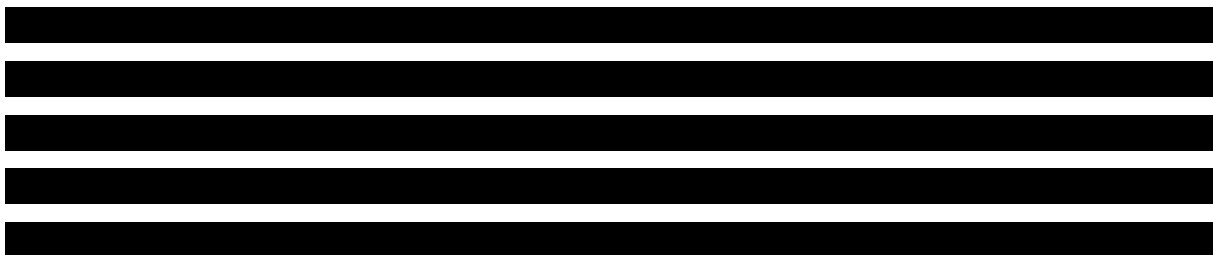
Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ 02/04/2012) w ramach oceny technologii medycznych należy przedstawić w pierwszej kolejności porównanie z refundowaną technologią opcjonalną (komparatorem), czyli procedurą medyczną, finansowaną ze środków publicznych **możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu**, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Podobnie wytyczne HTA (AOTM 04/01/2010) definiują w pierwszej kolejności komparator jako tzw. istniejącą praktykę, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL Pentaxim 2012), szczepionka Pentaxim stosowana w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi i *poliomyelitis* oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni i inne).

W chwili obecnej, zgodnie z wymogami Ustawy o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, realizowany jest finansowany ze środków publicznych Program Szczepień Ochronnych, w ramach którego stosowana jest skojarzona szczepionka przeciw błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (DTP), monowalentna inaktywowana szczepionka przeciw *poliomyelitis* (IPV), jak również monowalentna szczepionka przeciw inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b (Hib). Program Szczepień Ochronnych w omawianym zakresie szczegółowo przedstawiono w rozdziale dotyczącym obecnej praktyki klinicznej (p. wyżej, Rozdz. 1.5.). W przypadku krztuśca w ramach PSO refundowane są szczepionki pełnokomórkowe (Pw), natomiast szczepionka bezkomórkowa (aP) finansowana jest tylko w szczególnych grupach (PSO 2014):

- Dzieci z trwałymi przeciwwskazaniami do podania szczepionki pełnokomórkowej;
- Dzieci urodzone przed 37 tyg. ciąży;
- Dzieci z masą urodzeniową < 2 500 g.



[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

1.9. Opis technologii opcjonalnych

Szczepionka skojarzona DTP, szczepionka inaktywowana IPV oraz szczepionka Hib – Program Szczepień Ochronnych (PSO)

Szczepionki skojarzona DTP przeciwko błonicy (z łac. *diphtheria*), tężcowi (z łac. *tetanus*) i krztuścowi (z łac. *pertussis*), inaktywowana IPV (z ang. *Inactivated Polio Vaccine*) oraz zawierająca polisacharyd otoczkowy *Haemophilus influenzae typ b* są preparatami zawierającym antygeny poszczególnych patogenów i stosowane są, w zależności od rodzaju szczepionki, w postaci wstrzyknień domięśniowych, podskórnych lub głęboko podskórnych. Preparaty te dostępne są dla polskich pacjentów bezpłatnie, jako szczepionki finansowane w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO 2014).

1.10. Dobór punktów końcowych celem oceny porównawczej szczepionki Pentaxim

Zastosowanie szczepionek powinno prowadzić do uzyskania ochronnego stężenia przeciwciał (seroprotekcja), mającego zabezpieczać przed rozwojem zakażenia w przypadku narażenia na kontakt z patogenem. Ze względu na charakter porównania (ocena dwóch schematów szczepienia) przede wszystkim ocenie należy poddać odpowiedź immunologiczną po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym, wyrażoną odsetkiem seroprotekcji i serokonwersji odnośnie poszczególnych antygenów (błonica [anty-D], tężec [anty-T], krztusiec [toksyna krztuścowa PT, anty-PT, hemaglutynina włókienkowa FHA, anty-FHA], nagminne porażenie dziecięce – *poliomyelitis* [anty-polio typ 1, 2 i 3] oraz *Haemophilus influenzae typ b* [anty-PRP]) oraz stężeniem poszczególnych przeciwciał przed i po szczepieniu.

Konieczna jest również porównawcza ocena bezpieczeństwa stosowania skojarzonej szczepionki Pentaxim, w szczególności częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) ogółem oraz poszczególnych ich rodzajów.

1.11. Zalecenia światowych agencji oceny technologii medycznych

W celu odnalezienia zagranicznych rekomendacji dotyczących szczepionki pięcioskładnikowej Pentaxim® stosowanej w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi i *poliomyelitis* oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni i inne):

- w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia,
- w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia,

przeprowadzono wyszukiwanie w następujących agencjach oceny technologii medycznych:

- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*;
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*;
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*;
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*;
- *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE Ireland)*;
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*;
- *Gemeinsamer-Bundesausschuss (G-BA)*;
- *Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, (TLV)*;
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*;
- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*;

Informacje dla produktu Pentavac, który jest odpowiednikiem szczepionki Pentaxim na rynku francuskim (inna nazwa handlowa tego samego preparatu) odnaleziono na stronach agencji *HAS*. Eksperti francuscy w dniu 4 stycznia 2012 r. wydali pozytywną rekomendację dla zastosowania szczepionki Pentavac w zapobieganiu zakażeniom błonicy, ksztuścem, tężcem, wirusem polio i bakterią *Haemophilus influenzae* typu b, przyjmując 65% stopę refundacji (*HAS 2012*).

Warto jednocześnie zwrócić uwagę na fakt, że francuska agencja *Haute Autorité de Santé* wydała we wrześniu 2011 roku pozytywną rekomendację dla utrzymania w kalendarzu szczepień wcześniejszej generacji szczepionki pięcioskładnikowej *Infanrix Quinta* przy 65% stopie refundacji (*HAS 2011*).



1.12. Zakres analiz

1.12.1. Analiza efektywności klinicznej

Analiza efektywności klinicznej będzie miała na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Pentaxim (DTaP-IPV//PRP~T) w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi i *poliomyelitis* oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni i inne), w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia oraz w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia. Zostanie ona przeprowadzona w oparciu o aktualne wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4. stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 04/01/2010), wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011) oraz zgodnie z minimalnymi wymaganiami, określonymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku (MZ 02/04/2012).

W celu odnalezienia dostępnych danych naukowych (badań z randomizacją, doniesień konferencyjnych aktualizujących wyniki tych prób, badań bez randomizacji oraz badań dotyczących efektywności praktycznej) zostanie wykonany przegląd systematyczny, z uwzględnieniem słów kluczowych, zgodnych ze sformułowanym pytaniem badawczym, opartym o następujący **schemat PICO**:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – szczepieniu pierwotne u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia oraz w szczepieniu uzupełniające, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – Pentaxim (Pentavac), pięcioskładnikowa szczepionka przeciw błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (aP; bezkomórkowa, złożona), *poliomyelitis* (IPV; inaktywowana) i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (PRP~T; skoniugowana); zgodne z Programem Szczepień Ochronnych w schemacie 3 dawek szczepienia pierwotnego i 1 dawki uzupełniającej;
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – szczepienia przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTP, w przypadku krztuśca w postaci pełnokomórkowej [DTPw] lub bezkomórkowej [DTaP], *poliomyelitis* (IPV; inaktywowana) i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b, podawane w oddzielnych iniekcjach, zgodne z Programem Szczepień Ochronnych w schemacie 3 dawek szczepienia pierwotnego i 1 dawki uzupełniającej;

- **Punkty końcowe/Miary efektów zdrowotnych (O, z ang. *outcome*)** – odpowiedź immunologiczna po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym: seroprotekcja (wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał) i serokonwersja (co najmniej czterokrotny wzrost miana przeciwciał), stężenie przeciwciał przed i po szczepieniu oraz bezpieczeństwo.

Ponadto wskazane jest również przeprowadzenie dodatkowej oceny bezpieczeństwa na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

1.12.2. Analiza ekonomiczna

[Redacted content]

Opracowanie analizy ekonomicznej powinno uwzględniać aktualne polskie Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, przygotowane przez Zespół Ekspertów działający we współpracy z Agencją Oceny Technologii Medycznych (AOTM 04/01/2010) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012).

1.12.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Zgodnie z celem raportu, jakim jest ocena zasadności refundacji preparatu Pentaxim® w ramach sprzedaży aptecznej, analiza wpływu na system ochrony zdrowia powinna uwzględnić dwa alternatywne scenariusze: 1) zakładający brak refundacji szczepionki Pentaxim® (odpłatność świadczeniobiorcy 100%), 2) nowy, odzwierciedlający sytuację po umieszczeniu produktu Pentaxim® w wykazie leków refundowanych.

[Redacted content]



2. Piśmiennictwo

- ACIP 2013** Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) immunization schedules for persons age birth through 18 years. Dostępne online pod adresem: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/wk/mm62e0128.pdf> Data ostatniego dostępu: 14 stycznia 2014 r.
- Adamek 2001** Adamek A. Tęzec i wścieklizna – profilaktyka. *Przew lek* 2001; 4,5 (68): s 93-95.
- AHS 2012** Alberta Health Services Routine immunization schedule. Dostępne online pod adresem: <http://www.health.alberta.ca/health-info/imm-routine-schedule.html> Data ostatniego dostępu: 14 stycznia 2014 r.
- AOTM 2010** Załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
- AOTM 2013** Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej 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. Analiza weryfikacyjna. AOTM-OT-4350-19/2013. Warszawa, 14 listopada 2013 roku.
- ChPL Act-HIB 2011** Act-HIB, 10 mikrogramów/0,5 ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 09 sierpnia 2011 r. Dostępne online pod adresem: http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2012-03-27_act-hib_chpl_09_08_2011.pdf Data ostatniego dostępu: 29 stycznia 2014 r.
- ChPL DTP 2012** DTP - Szczepionka błonico-tężcowo-krztuścowa adsorbowana charakterystyka produktu leczniczego z dnia 27 lutego 2012. Dostępne online: http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2012-03-07_DTP_ChPL_27.02.2012.pdf Data ostatniego dostępu: 14 stycznia 2014 r.
- ChPL IMOVAX POLIO 2012** IMOVAX POLIO, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Charakterystyka produktu ;eczniczego z dnia 02 kwietnia 2012 r. Dostępne online: http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2012-04-02_chpl_ipv_wersja_ostateczna.pdf Data ostatniego dostępu: 29 stycznia 2014 r.
- ChPL IPV 2012** IMOVAX POLIO, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 02 kwietnia 2012 r. Dostępne online pod adresem: http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2012-04-02_chpl_ipv_wersja_ostateczna.pdf Data ostatniego dostępu 29 stycznia 2014 r.
- ChPL Pentaxim 2012** PENTAXIM, proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Charakterystyka produktu leczniczego z dnia 24 sierpnia 2012. Udostępnione przez Zleceniodawcę.
- Decker 1995** Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, Rennels MB, Pichichero ME, Englund JA, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. *Pediatrics* 1995;96:557–66.
- Dulny 2002** Dulny G. Krztusiec w Polsce. *Epidemiologia i zapobieganie. Przew Lek*, 2002; 3(5): 80-86.
- Eglund 1994** Eglund JA, Decker MD, Edwards KM, Pichichero ME, Steinhoff MC, Anderson EL. Acellular and whole-cell pertussis vaccines as booster doses: a multicenter study. *Pediatrics* 1994;93:37–43.

- GUS 2013** Główny Urząd Statystyczny Rocznik Demograficzny 2013. Dostępne online pod adresem: http://www.stat.gov.pl/cps/rde/xbcr/gus/rs_rocznik_demograficzny_2013.pdf Data ostatniego dostępu: 14 stycznia 2014 r
- HAS 2011** Commission de la Transparence avis 7 septembre 2011 Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 11 janvier 2006 (JO du 03 octobre 2007) INFANRIXQUINTA, poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie. Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/infanrixquinta_-_ct8896.pdf Data ostatniego dostępu: 14 stycznia 2014 r
- HAS 2012** Avis 4 janvier 2012. Examen du dossier de la spécialité inscrite pour une durée de 5 ans à compter du 8 janvier 2007 (JO du 29 avril 2009) PENTAVAC, poudre et suspension pour suspension injectable en seringue préremplie. Dostępne online pod adresem: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1192726/fr/pentavac?xtmc=&xtcr=1 Data ostatniego dostępu: 14 stycznia 2014 r
- Higgins 2011** Higgins JPT, Green S (red.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Wersja 5.1.0 [aktualizacja marzec 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011.
- Kłapeć 2010** Kłapeć T, Stroczyńska-Sikorska M. Tężec – choroba wciąż aktualna w Polsce. *Medycyna Ogólna*, 2010; 16 (45) 3, 340-346.
- Kupś 2005** Kupś J, Woźniakowska-Gęsicka T, Sobańska A. Zakażenia *Haemophilus influenzae* u dzieci. *Przegl Epidemiol* 2006; 60: 769–778.
- Małecka 2004** Małecka I, Wysocki J. Szczepienia przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) w praktyce pediatrycznej. *Przew Lek* 2004; 5: 98-101.
- Matyja 2012** Matyja E. Zespół post-polio. Część I „Dziedzictwo” zapomnianej choroby, wyzwanie dla lekarzy i pacjentów. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2012; 46, 4: 357-371.
- MZ 02/04/2012** 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.
- MZ 21/12/2010** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2010 r. w sprawie niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz kryteriów ich rozpoznawania. Dz.U.10.254.1711
Dostępne online pod adresem: <http://bip.mz.gov.pl/index?mr=m1&ms=&ml=pl&mi=904&mx=0&mt=&my=9&ma=16570> Data ostatniego dostępu: 07 marca 2014 r.
- NHS 2013** The NHS vaccination schedule. Dostępne online pod adresem: <http://www.nhs.uk/Conditions/vaccinations/Pages/vaccination-schedule-age-checklist.aspx> Data ostatniego dostępu: 07 marca 2014 r.
- NIP 2013** National Immunisation Program Schedule. Australian Government Department of Human Services.
Dostępne online pod adresem: [http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/4CB920F0D49C61F1CA257B2600828523/\\$File/nips-oct2013.pdf](http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/4CB920F0D49C61F1CA257B2600828523/$File/nips-oct2013.pdf)
Data ostatniego dostępu 07 marca 2014 r
- NZIS 2013** New Zealand Immunization Schedule. Dostępne online pod adresem: <http://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/new-zealand-immunisation-schedule> Data ostatniego dostępu 07 marca 2014 r.
- Paradowska-Stankiewicz 2010** Paradowska-Stankiewicz I, Stefanoff P. Sytuacja epidemiologiczna krztuśca, błonicy, tężca i poliomyelitis w Polsce, innych krajach Unii Europejskiej i na świecie – cz. 2. *Epidemiolo-*

- gia błonicy. Wskazania i zasady stosowania skojarzonych szczepionek przeciwkrztuścowych. Med. Prakt Ped: 2010: WS 01: 12-14.
- Pichichero 1997** Pichichero ME, Deloria MA, Rennels MB, Anderson EL, Edwards KM, Decker MD, et al. A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15- to 20-month-old children. *Pediatrics* 1997;100:772–88.
- PSO 2014** Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2013 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2014. Dostępne online pod adresem: <http://gistest.pis.gov.pl/ckfinder/userfiles/files/EP/informacje%20dla%20podr%C3%B3%C5%BCuj%C4%85cych/PSO%202014.pdf> Data ostatniego dostępu: 12 stycznia 2014 r.
- PZH 2012** Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny – Zakład Epidemiologii. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2012 roku. Dostępne online pod adresem: http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2012/Ch_2012.pdf Data ostatniego dostępu: 07 marca 2014 r.
- RP AOTM 25/11/2013** 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. Dostępne online pod adresem: http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/256/REK/RP_166_2013_Infanrix.pdf Data ostatniego dostępu: 14 stycznia 2014 r.
- Ślusarczyk 2010** Ślusarczyk J. Sytuacja epidemiologiczna krztuśca, błonicy, tężca i poliomyelitis w Polsce, innych krajach Unii Europejskiej i na świecie – cz. 4. *Epidemiologia poliomyelitis i zmiany pod wpływem masowych szczepień. Wskazania i zasady stosowania skojarzonych szczepionek przeciwkrztuścowych.* Med Prakt Ped: 2010: WS 01: 18-21.
- Szenborn 2013** Szenborn L. Szczepionki przeciw zakażeniom Hib. Dostępne online pod adresem: <http://szczepienia.pzh.gov.pl/main.php?p=3&id=136&to=choroba> Data ostatniego dostępu 14 stycznia 2014 r.
- Ustawa 2008** Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi. Dz.U. 2008 nr 234 poz. 1570. Dostępne pod adresem: <http://isap.sejm.gov.pl/DetailsServlet?id=WDU20082341570> Data ostatniego dostępu: 19 grudnia 2013 r.
- Wallace 2013** Wallace GS, Alexander JP, Wassilak SGF. Chapter 3. Infectious Diseases Related To Travel. Polio w: *CDC Health Information for International Travel 2014.* Dostępne online pod adresem: <http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/poliomyelitis> Data ostatniego dostępu: 14 stycznia 2014r.
- WHO 2014** WHO recommendations for routine immunization - summary tables. Dostępne online pod adresem: http://www.who.int/immunization/policy/Immunization_routine_table2.pdf?ua=1 Data ostatniego dostępu: 07 marca 2014 r.
- Wysocki 2013** Wysocki J. Szczepionka przeciw błonicy. Dostępne online pod adresem: <http://szczepienia.pzh.gov.pl/main.php?p=3&id=87&to=choroba> Data ostatniego dostępu 14 stycznia 2013 r.
- Wysocki 2013a** Wysocki J, Mrukowicz J. Rozdział „Immunoprofilaktyka chorób infekcyjnych u dorosłych”. W : *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013; Medycyna Praktyczna; Kraków, 2013: 2384-2386.*
- Zasada 2013** Zasada Występowanie i chorobotwórczość dla człowieka potencjalnie toksynotwórczych maczugowców – *Corynebacterium Diphtheriae*, *Corynebacterium Ulcerans* i *Corynebac-*

terium Pseudotuberculosis. Post. Mikrobiol. 2013: 2(52), 201–209.

Załączniki

Rozdział

III

3.1. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

3.2. Opis komparatora – szczepionka DTP

DTP - Szczepionka błonico-tężcowo-krztuścowa adsorbowana. Poniższy opis powstał w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 27 lutego 2012 (*DTP ChPL 2012*)

3.2.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Instytut Biotechnologii Surowic i Szczepionek BIOMED Spółka Akcyjna 30-224 Kraków Al. Sosnowa 8.

Numer (-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: NR-R/0037.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia:

14.03.1961 r./31.07.2008 r.

3.2.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Szczepionka przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi pełnokomórkowa, inaktywowana

3.2.3. Kod ATC

J07AJ51

3.2.4. Dostępne preparaty

DTP - Szczepionka błonico-tężcowo-krztuścowa adsorbowana, zawiesina do wstrzykiwań. 1 dawka (0,5 ml).

3.2.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

DTP - Szczepionka błonico-tężcowo-krztuścowa adsorbowana wywołuje czynną odporność przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi.

Substancjami czynnymi są: toksoid błonicy (D), toksoid tężcowy (T) adsorbowane na wodorotlenku glinu oraz zawiesina inaktywowanego szczepu *Bordetella pertussis* - pełnokomórkowy antygen krztuścowy (P). Toksoidy otrzymywane są przez inaktywację formaldehydem toksyn bakteryjnych, pochodzących z hodowli *Corynebacterium diphtheriae* i *Clostridium tetani*, które następnie są koncentrowane i oczyszczane. Pałeczki krztuśca (*Bordetella pertussis*) są zabite chemicznie i poddane procesowi odtoksyczenia.

Inaktywowane bakterie oraz toksoidy zachowują antygenowe właściwości żywych bakterii i toksyn natywnych. Pozbawione patogenności, wywołują odpowiedź ze strony układu immunologicznego

polegającą na wytworzeniu swoistych przeciwciał i uruchamiają mechanizmy umożliwiające powstanie pamięci immunologicznej. Uodporniające właściwości szczepionki wzmocnione są adiuwancyjnym działaniem wodorotlenku glinu. Obecność zawiesiny komórek krztuśca powoduje dodatkowy efekt adiuwancyjny w stosunku do toksoidów.

Ochronny poziom przeciwciał zabezpieczający przed zakażeniem tężcem, błoniczą i krztuścem uzyskuje się po wykonaniu szczepienia podstawowego, obejmującego 3 dawki szczepienia pierwotnego i jednej dawki szczepienia uzupełniającego, zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych.

Szczepionka spełnia wymagania Farmakopei Europejskiej i Światowej Organizacji Zdrowia (WHO).

3.2.6. Wskazania

Szczepionka przeznaczona jest do czynnego uodpornienia przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi dzieci od 7. tygodnia życia do ukończenia 2. roku życia, zgodnie z obowiązującym Programem Szczepień Ochronnych.

Dzieci, które nie zostały zaszczepione w terminach zalecanych w Programie Szczepień Ochronnych mogą być szczepione DTP – Szczepionką błoniczo-tężcowo-krztuścową adsorbowaną do ukończenia 3. roku życia, jeżeli nie ma przeciwwskazań do szczepienia przeciw krztuścowi szczepionką pełnokomórkową.

Szczepienie DTP - Szczepionką błoniczo-tężcowo-krztuścową adsorbowaną może być wykonywane w następujących przypadkach:

- A. w zaburzeniach ośrodkowego układu nerwowego o przewlekłym przebiegu np:
 - mózgowo porażenie dziecięce (bez predyspozycji do drgawek)
 - opóźnienie rozwoju umysłowego (bez tendencji do drgawek)
 - zespół Downa
- B. jeżeli stwierdzono drgawki przygodne w wywiadzie ale zaleca się osłonę farmakologiczną i ocenę EEG
- C. u niemowląt i dzieci z rozpoznaną padaczką, u których napady nie występują od co najmniej 12 miesięcy, w wyniku leczenia. Szczepienia w tej grupie powinny odbywać się pod osłoną dotychczas stosowanych leków
- D. u niemowląt, jeżeli u członków rodziny występowały drgawki lub ewentualnie reakcje poszczepienne po szczepieniu DTP - Szczepionką błoniczo-tężcowo-krztuścową adsorbowaną
- E. u dzieci z obniżoną odpornością np. związaną z zakażeniem wirusem HIV, mimo zmian patologicznych, jeżeli istnieje możliwość wytworzenia odpowiedzi nawet w ograniczonym stopniu.

3.2.7. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Podstawowy schemat szczepienia obejmuje 3 dawki podawane w pierwszych sześciu miesiącach życia dziecka, w odstępach sześciotygodniowych oraz czwartą dawkę w 2. roku życia zgodnie z obowiązującym Programem Szczepień Ochronnych.

Szczepienie pierwotne

pierwsza dawka – w 2 miesiącu życia

druga dawka - na przełomie 3 i 4 miesiąca życia

trzecia dawka – w 5 miesiącu życia

Szczepienie uzupełniające

czwarta dawka – w 16 - 18 miesiącu życia.

Sposób podawania

Dawkę 0,5 ml należy podać głęboko podskórnie (zaleca się również domięśniowe podanie szczepionki dla zminimalizowania odczynów miejscowych związanych z obecnością adiuwantu).

Jako miejsce wstrzykiwań zaleca się mięsień naramienny lub przednioboczną część uda.

Nie podawać donaczyniowo. Należy upewnić się, że igła nie jest wprowadzona do naczynia krwionośnego.

3.2.8. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

- Ostre stany chorobowe przebiegające z gorączką. Łagodne infekcje nie są przeciwwskazaniem do podania szczepionki.
- Choroby przewlekłe w okresie zaostrzenia. W tych przypadkach szczepienie należy wykonać po ustąpieniu zaostrzenia choroby.
- Objawy mózgowo manifestujące się zaburzeniem świadomości i ogniskowymi objawami neurologicznymi, występujące w ciągu 72 godzin po poprzednim szczepieniu.

- Drgawki przebiegające z gorączką lub bez, występujące w ciągu 3 dni po poprzedniej dawce szczepionki.
- Nieutulony ciągły płacz lub krzyk o wysokich tonach (krzyk mózgowy) trwający ≥ 3 godzin, który wystąpił w ciągu 48 godzin po poprzedniej dawce szczepionki.
- Utrata świadomości lub epizod hipotensyjno - hiporeaktywny (w ciągu 7 dni po poprzednim szczepieniu), mogące przebiegać z objawami zaburzeń krążeniowo- oddechowych.
- Podwyższona temperatura ciała $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$, niewywołana innymi czynnikami, pojawiająca się w ciągu 48 godzin po poprzednim szczepieniu.
- Jeżeli istnieją jakiegokolwiek przeciwwskazania do szczepienia DTP - Szczepionką błoniczo-tężcowo-krztuścową adsorbowaną, to należy ocenić ryzyko podania szczepionki w stosunku do ryzyka wystąpienia zakażenia.

3.2.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, należy zapewnić pacjentom możliwość odpowiedniego natychmiastowego leczenia w przypadku wystąpienia po szczepieniu reakcji anafilaktycznej.

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu lub z niedoborami odporności odpowiedź na szczepionkę może być obniżona. W takim przypadku zaleca się przesunięcie szczepień do zakończenia terapii i oznaczenie poziomu przeciwciał przeciwbłoniczych, przeciwżółtych i przeciwkrztuścowych po szczepieniu.

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 ≤ 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.

Szczepionka zawiera tiomersal jako środek konserwujący dlatego u szczepionego dziecka mogą wystąpić reakcje alergiczne. Należy upewnić się czy u dziecka występowały lub występują znane reakcje alergiczne oraz czy wystąpiły jakiegokolwiek zaburzenia stanu zdrowia po wcześniejszym podaniu szczepionki.

Po szczepieniu dziecko powinno pozostać 30 minut pod obserwacją lekarza.

3.2.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie dotyczy. Szczepionka jest stosowana tylko u dzieci.

3.2.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

DTP - Szczepionka błoniczo-tężcowo-krztuścowa adsorbowana może być podawana jednocześnie z innymi szczepionkami, zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych oraz z immunoglobulinami, jeżeli zaistnieje taka konieczność.

Różne szczepionki i immunoglobuliny podawane w tym samym czasie powinny być wstrzykiwane w różne miejsca ciała, za pomocą oddzielnych strzykawek i igieł.

U pacjentów poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu lub z niedoborami odporności, odpowiedź na szczepionkę może być obniżona. W takich przypadkach zaleca się przesunięcie szczepień do zakończenia terapii lub kontrolę poziomu przeciwciał po szczepieniu.

3.2.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy. Szczepionka jest stosowana tylko u dzieci.

3.2.13. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Szczepionka DTP jest dostępna w warunkach polskich nieodpłatnie w ramach prowadzonego Programu Szczepień Obowiązkowych (PSO 2014).

3.3. Opis komparatora – szczepionka Act-HIB

Act-HIB, 10 mikrogramów/0,5 ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Poniższy opis powstał w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 09 sierpnia 2011 r. (*Act-HIB ChPL 2011*)

3.3.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Sanofi Pasteur S.A. 2, avenue Pont Pasteur 69007 Lyon, Francja.

Numer (-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/3468

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia:

14-03-1995 / 17-06-2008

3.3.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Szczepionka przeciw zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b

3.3.3. Kod ATC

J07AG

3.3.4. Dostępne preparaty

Act-HIB, 10 mikrogramów/0,5 ml, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

3.3.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Szczepionka wywołuje odporność przeciw inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b.

U ludzi, polisacharyd otoczkowy (fosforan polirybozorybitolu: PRP) wywołuje odpowiedź immunologiczną i powstanie przeciwciał przeciw PRP. Jednakże jak w przypadku wszystkich antygenów polisacharydowych, odpowiedź immunologiczna jest grasiczoniezależna, charakteryzuje się brakiem efektu dawki przypominającej po kolejnych wstrzyknięciach i niską immunogennością u niemowląt i małych dzieci. Kowalentne związanie polisacharydu otoczkowego *Haemophilus influenzae* typ b z toksoidem tężcowym umożliwia skoniugowanej szczepionce zachowywać się jak antygen grasiczozależny co powoduje powstanie swoistej odpowiedzi serologicznej przeciw PRP u niemowląt i młodszych dzieci oraz swoistych przeciwciał IgG i powstanie pamięci immunologicznej.

W badaniu aktywności swoistych przeciwciał przeciw PRP, indukowanych szczepionką przeciw *Haemophilus influenzae* typ b u niemowląt i dzieci, wykazano ich właściwości bakteriobójcze oraz zdolności opsonizujące antygen.

3.3.6. Wskazania

Szczepionka jest wskazana w zapobieganiu inwazyjnym chorobom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nagłośni i inne) u dzieci od 2. miesiąca życia.

Szczepionka nie zapewnia ochrony przed infekcjami wywołanymi przez inne typy *Haemophilus influenzae* ani przed zapaleniami opon mózgowo-rdzeniowych wywołanymi przez inne drobnoustroje.

W żadnym przypadku szczepionka Act-HIB nie może zastąpić rutynowego szczepienia przeciw tężcowi.

3.3.7. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Do 6. miesiąca życia

3 kolejne dawki po 0,5 ml podawane w odstępie 1 lub 2 miesięcy oraz dawka uzupełniająca (czwarta dawka) rok po trzeciej dawce.

Między 6. a 12. miesiącem życia

2 dawki po 0,5 ml podawane w odstępie 1 miesiąca oraz dawka uzupełniająca (0,5 ml) w 18. miesiącu życia.

Od 1. do 5. roku życia

1 dawka po 0,5 ml.

W przypadku kontaktu z pacjentem z inwazyjną chorobą wywołaną przez *Haemophilus influenzae* typ b, należy zastosować szczepienie zgodnie ze schematem dla wieku osoby, która miała kontakt.

Osoba chorująca (index case) powinna także być zaszczepiona.

Sposób podawania

Podawać domięśniowo lub głęboko podskórnice.

Zaleca się podanie w środkową część przednio-bocznej powierzchni mięśnia czworogłowego uda u niemowląt i małych dzieci i w okolicę mięśnia naramiennego u starszych dzieci.

Nie podawać donaczyniowo.

3.3.8. Przeciwwskazania

Znana nadwrażliwość na jeden ze składników szczepionki, w szczególności na toksoid tężcowy lub wystąpienie po podaniu poprzedniej dawki skoniugowanej szczepionki przeciw *Haemophilus influenzae* typ b.

3.3.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ostrzeżenia

Nie podawać donaczyniowo. Należy upewnić się, czy igła nie tkwi w naczyniu krwionośnym.

W przypadku gorączki lub ostrej choroby szczepienie należy przełożyć.

Tak jak w przypadku jakiegokolwiek szczepionki podawanej we wstrzyknięciach, która potencjalnie może spowodować natychmiastową reakcję anafilaktyczną, musi być dostępna odpowiednia pomoc medyczna.

Dzieci z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności mogą być szczepione, należy jednak pamiętać, że odpowiedź immunologiczna może być mniejsza lub większa w zależności od stanu układu immunologicznego.

U dzieci poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu (kortykosteroidy, chemioterapia i inne) zaleca się przełożenie szczepienia do czasu zakończenia leczenia.

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 ≤ 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.

3.3.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Nie ma zastosowania.

3.3.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Ta szczepionka może być podawana jednocześnie z innymi zalecanymi szczepionkami, takimi jak szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, odrze, śwince i różyczce, pod warunkiem, że są one podawane w dwa różne miejsca ciała.

3.3.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma zastosowania.

3.3.13. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Szczepionka Act-HIB jest dostępna w warunkach polskich nieodpłatnie w ramach prowadzonego Programu Szczepień Obowiązkowych (PSO 2014).

3.4. Opis komparatora – szczepionka IPV

IMOVAX POLIO, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Poniższy opis powstał w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 2 kwietnia 2012 r. (*IMOVAX POLIO ChPL 2012*)

3.4.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: Sanofi Pasteur S.A. 2, avenue Pont Pasteur 69007 Lyon, Francja.

Numer (-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: R/0502

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia:

10.08.1992

3.4.2. Grupa farmakoterapeutyczna

Szczepionka przeciw poliomyelitis, trójskładnikowa, inaktywowana, cały wirus

3.4.3. Kod ATC

J07BF03

3.4.4. Dostępne preparaty

IMOVAX POLIO, zawiesina do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

3.4.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

Szczepionka jest przygotowywana z wirusów poliomyelitis typ 1, 2 i 3 namnażanych w komórkach linii Vero, oczyszczanych i inaktywowanych formaldehydem.

Miesiąc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki), wskaźniki seroprotekcji wynosiły 100% dla wirusa poliomyelitis typu 1 i 3 zawartego w szczepionkach oraz od 99% do 100% dla typu 2.

U niemowląt, dawka uzupełniająca (czwarta dawka) powodowała duży wzrost miana przeciwciał a wskaźniki seroprotekcji wynosiły od 97,5% do 100% dla trzech typów wirusa poliomyelitis zawartych w szczepionce.

Cztery do pięciu lat po dawce uzupełniającej, od 94% do 99% osób miało ochronny poziom przeciwciał.

U szczepionych osób dorosłych, po podaniu dawki przypominającej odpowiedź związana jest z pamięcią immunologiczną.

Dane te w większości pochodzą z badań przeprowadzonych ze szczepionkami skojarzonymi zawierającymi szczepionkę przeciw poliomyelitis.

Odporność utrzymuje się przez co najmniej 5 lat po czwartej dawce.

3.4.6. Wskazania

Szczepionkę stosuje się w celu zapobiegania poliomyelitis u niemowląt, dzieci i dorosłych w szczepieniu podstawowym oraz jako dawki przypominające.

3.4.7. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Szczepienie pierwotne

Po ukończeniu 2 miesiąca życia: 3 kolejne dawki szczepionki po 0,5 ml powinny być podane w odstępie 1 do 2 miesięcy.

Po ukończeniu 6 tygodnia życia: szczepionka IMOVAX POLIO może być podawana według schematu: 6, 10 i 14 tydzień, zgodnie z zaleceniami rozszerzonego programu szczepień Światowej Organizacji Zdrowia (Expanded Programme on Immunisation).

Nieszczepione osoby dorosłe: 2 kolejne dawki szczepionki po 0,5 ml powinny być podane w odstępie 1 lub lepiej 2 miesięcy.

Dawka uzupełniająca

Dzieci w drugim roku życia: czwarta dawka (dawka uzupełniająca) po roku od podania trzeciej dawki.
Osoby dorosłe: trzecia dawka (dawka uzupełniająca) po 8 do 12 miesięcy od podania drugiej dawki.
Dawki przypominające podaje się co 5 lat u dzieci i młodzieży oraz co 10 lat u dorosłych.

Sposób podania

Szczepionkę zaleca się podawać domięśniowo, jakkolwiek szczepionka może być również podana podskórnio.

Zalecanym miejscem dla podania domięśniowego jest część środkowo-boczna powierzchni uda u niemowląt i małych dzieci oraz mięsień naramienny u dzieci, młodzieży i osób dorosłych.

3.4.8. Przeciwwskazania

- znana ciężka nadwrażliwość na którykolwiek ze składników szczepionki lub szczepionki zawierające takie same składniki oraz na którąkolwiek z substancji pomocniczych lub na neomycynę, streptomycynę lub polimiksynę B,
- standardowe przejściowe przeciwwskazania dotyczące wszystkich szczepień: gorączka lub ostra choroba, w tych przypadkach najlepiej przełożyć szczepienie.

3.4.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Szczepionki nie wolno podawać donaczyniowo. Przed podaniem należy upewnić się, że igła nie tkwi w naczyniu krwionośnym.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, szczepionka IMOVAX POLIO powinna być podawana z zachowaniem ostrożności w przypadku osób z trombocytopenią lub zaburzeniem krzepnięcia, ponieważ podczas podania iniekcji domięśniowej u tych osób może wystąpić krwawienie.

Podobnie jak w przypadku innych szczepionek podawanych we wstrzyknięciach, może wystąpić (choć rzadko) wstrząs anafilaktyczny. Z tego powodu powinna być łatwo dostępna odpowiednia pomoc medyczna a osoba powinna być poddana obserwacji po podaniu szczepionki.

Odpowiedź immunologiczna po podaniu szczepionki może być zmniejszona u osób z niedoborami odporności lub osób otrzymujących leczenie immunosupresyjne. W takich przypadkach zaleca się przełożyć szczepienie do czasu zakończenia leczenia lub upewnić się, że pacjent jest właściwie zabezpieczony. Jednakże, osobom z przewlekłym niedoborem odporności takim jak w zakażeniu wirusem HIV zaleca się szczepienie, nawet jeżeli odpowiedź immunologiczna może być ograniczona wskutek choroby.

Szczepionka IMOVAX POLIO może być również wskazana u osób, u których jest przeciwwskazana szczepionka doustna oraz jako dawka przypominająca u osób uprzednio szczepionych doustną szczepionką.

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 ≤ 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 odradzać.

3.4.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Badania kliniczne wskazują, że szczepionka może być stosowana w okresie ciąży tylko jeżeli jest takie wskazanie.

Szczepionka może być stosowana w okresie karmienia piersią.

3.4.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie ma udokumentowanych dowodów przeciw podaniu szczepionki IMOVAX POLIO jednocześnie z innymi standardowymi szczepionkami. W przypadku jednoczesnego podawania szczepionek należy stosować oddzielne strzykawki i podawać szczepionkę w oddzielne miejsca ciała.

3.4.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie ma zastosowania.

3.4.13. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Szczepionka IPV jest dostępna w warunkach polskich nieodpłatnie w ramach prowadzonego Programu Szczepień Obowiązkowych (PSO 2014).

3.5. Opis komparatora – szczepionka Infanrix-DTPa

INFANRIX-DTPa, zawiesina do wstrzykiwań. Poniższy opis powstał w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego z dnia 30 czerwca 2012 r. (*Infanrix-DTPa 2012*)

3.5.1. Zagadnienia rejestracyjne

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu: GlaxoSmithKline Biologicals S.A. rue de l'Institut 89 1330 Rixensart, Belgia.

Numer (-y) pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7843

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu / data przedłużenia pozwolenia:

14.08.1998r./ 14.10.2003r./ 27.02.2008r.

3.5.2. Grupa farmakoterapeutyczna

oczyszczony antygen krztuśca skojarzony z toksoidami

3.5.3. Kod ATC

J07AJ52

3.5.4. Dostępne preparaty

INFANRIX-DTPa, zawiesina do wstrzykiwań.

3.5.5. Właściwości farmakodynamiczne i farmakokinetyczne

INFANRIX-DTPa zawiera toksoid błonicy, toksoid tężcowy i trzy oczyszczone antygeny krztuśca (toksoid krztuścowy, hemaglutyninę włókiennkową i pertaktynę - białko zewnętrznej błony o masie 69 kilodaltonów) adsorbowane na wodorotlenku glinu.

Toksoidy błonicy i tężcowy są otrzymywane przez inaktywację i oczyszczanie toksyn produkowanych przez *Corynebacterium diphtheriae* i *Clostridium tetani*. Acelularne składniki pałeczek krztuśca (PT, FHA i pertaktyna) są przygotowywane z *Bordetella pertussis* w I fazie wzrostu przez ekstrakcję, oczyszczenie i inaktywację. Toksoidy błonicy, tężcowy i acelularne składniki krztuścowe są adsorbowane na solach glinu i zawieszane w soli fizjologicznej.

INFANRIX-DTPa spełnia wymagania WHO dotyczące produkcji substancji biologicznych oraz szczepionek przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi oraz szczepionek skojarzonych.

3.5.6. Wskazania

Szczepionka INFANRIX-DTPa jest wskazana:

- do czynnego uodparniania przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi dzieci od 2 miesiąca życia (szczepienie podstawowe);
- jako dawka przypominająca u dzieci w szóstym roku życia, które wcześniej otrzymały 3 lub 4 dawki szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi acelularnej (DTPa) lub szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi zawierającej całe komórki krztuśca (DTPw).

3.5.7. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Schemat szczepienia powinien być zgodny z Programem Szczepień Ochronnych.

Schemat szczepienia podstawowego składa się z trzech dawek po 0,5 ml (szczepienie pierwotne) oraz dawki uzupełniającej (0,5 ml) w drugim roku życia. Dawka przypominająca powinna być podana w szóstym roku życia.

Sposób podania

Szczepionka INFANRIX-DTPa powinna być podawana głęboko domięśniowo. Zaleca się, aby kolejna dawka była podawana w inne miejsce.

3.5.8. Przeciwwskazania

Szczepionka INFANRIX-DTPa jest przeciwwskazana u dzieci z nadwrażliwością na którykolwiek ze składników szczepionki, a także u dzieci, u których wystąpiły objawy nadwrażliwości po wcześniejszym zastosowaniu szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi acelularnej (DTPa), szczepionki przeciwko błonicy i tężcowi (DT) lub szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi pełnokomórkowej (DTPw).

Szczepionka INFANRIX-DTPa jest przeciwwskazana u dzieci ze stwierdzoną encefalopatią o nieznannej etiologii, która wystąpiła w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki zawierającej antygeny krztuśca. U tych dzieci należy przerwać szczepienie przeciwko krztuścowi i kontynuować szczepienie szczepionkami przeciwko błonicy i tężcowi.

Tak jak w przypadku innych szczepionek, szczepionka INFANRIX-DTPa nie powinna być podawana osobom w okresie ostrych i ciężkich chorób gorączkowych. Łagodna infekcja nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki.

Szczepionka INFANRIX-DTPa nie powinna być stosowana u dzieci powyżej siódmego roku życia, ponieważ w tym wieku zaleca się podawanie mniejszej dawki toksoidu błoniczego.

3.5.9. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Jeśli którykolwiek z niżej wymienionych objawów pojawił się w zależności czasowej z podaniem szczepionki zawierającej składnik krztuścowy należy dokładnie rozważyć decyzję o podaniu następnej dawki szczepionki, zawierającej składnik krztuścowy:

- Gorączka $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ (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.

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

Tak jak w przypadku każdego szczepienia, należy dokładnie rozważyć potencjalne ryzyko i korzyść z podania szczepionki INFANRIX-DTPa lub odroczenia tego szczepienia u niemowląt i dzieci z obecnie rozpoznany lub postępującym ciężkim zaburzeniem neurologicznym.

Podane w wywiadzie drgawki gorączkowe oraz drgawki zgłaszane w wywiadzie rodzinnym nie stanowią przeciwwskazania.

Zakażenie wirusem HIV nie stanowi przeciwwskazania. Jednakże u pacjentów z zaburzeniami odporności może nie pojawić się prawidłowa odpowiedź immunologiczna.

Tak jak w przypadku innych szczepionek podawanych w iniekcjach, należy zapewnić pacjentom możliwość odpowiedniego natychmiastowego leczenia w przypadku wystąpienia po szczepieniu reakcji anafilaktycznych.

Zaszczepione dziecko powinno pozostawać pod opieką medyczną przez 30 minut po szczepieniu.

Omdlenie może wystąpić po lub nawet przed każdym szczepieniem, jako reakcja psychogenna na ukłucie igłą. W związku z tym należy podjąć działania zapobiegające ewentualnym urazom w następstwie upadku.

Szczepionka INFANRIX-DTPa powinna być ostrożnie stosowana u osób z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia. Po podaniu domięśniowym szczepionki może u nich wystąpić krwawienie.

INFANRIX-DTPa w żadnym przypadku nie powinien być podawany dożylnie!

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 ≤ 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.

3.5.10. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Szczepionka INFANRIX-DTPa nie jest przeznaczona do stosowania u osób dorosłych, dlatego nie ma odpowiednich danych klinicznych na temat stosowania szczepionki w okresie ciąży i karmienia piersią oraz odpowiednich badań na zwierzętach dotyczących wpływu na czynności rozrodcze.

3.5.11. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

INFANRIX-DTPa może być zastosowany jednocześnie z innymi szczepionkami pediatrycznymi lub w dowolnym odstępie czasu od ich podania.

Szczepionka INFANRIX-DTPa nie może być mieszana w tej samej strzykawce z innymi szczepionkami z wyjątkiem szczepionki Hiberix (przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b). Różne szczepionki w postaci iniekcji powinny być wstrzykiwane w różne miejsca.

Tak jak w przypadku innych szczepień, u pacjentów z zaburzeniami odporności lub otrzymujących leki immunosupresyjne może nie pojawić się prawidłowa odpowiedź immunologiczna.

3.5.12. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie dotyczy.

3.5.13. Obecny sposób finansowania ocenianej interwencji

Szczepionka INFANRIX-DTPa jest dostępna w warunkach polskich odpłatnie.

3.6. Spis tabel

Tabela 1. Przebieg kliniczny błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń Hib.....	9
Tabela 2. Powikłania błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń Hib.....	10
Tabela 3. Współczynniki zapadalności i rozpowszechnienia błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń Hib w warunkach polskich (PZH 2012).	11
Tabela 4. Urodzenia żywe, śmiertelność dzieci w pierwszym roku życia i liczba dzieci w wieku	15

3.7. Spis wykresów

Wykres 1. Linia trendu zmiany liczby żywych urodzeń.	16
Wykres 2 Schemat kalendarza szczepień przewidzianego na rok 2014 z zaznaczeniem miejsca zastosowania ocenianej interwencji (PSO 2014).	18