

# *Pentaxim<sup>®</sup>*

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

***Analiza kliniczna***

**Wersja 1.0**

**Kraków 2014**

**Wykonawca:**

*Aestimo s.c. Marcin Kaczor, Rafał Wójcik*

ul. Krakowska 36/3

31-062 Kraków

Tel./fax. 12 430 08 73

Tel. kom. 608 392 029, 728 993 999

Internet: <http://www.aestimo.eu>

E-mail: [biuro@aestimo.eu](mailto:biuro@aestimo.eu)

**Autorzy:**

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

**Konflikt interesów:**

Raport został wykonany na zlecenie i sfinansowany przez firmę *Sanofi Pasteur Sp. z o.o.*

[Redacted]

**Wersja 1.0 – ostatnia aktualizacja dnia** [Redacted]

## Spis treści

Streszczenie .....	7
Wykaz skrótów .....	13
1. Analiza kliniczna .....	15
1.1. Cel opracowania .....	16
1.2. Metodyka .....	16
1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych.....	16
1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych.....	16
1.2.1.2. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	17
1.2.1.3. Kryteria włączania i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych .....	21
1.2.1.4. Źródła danych wtórnych.....	22
1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych .....	22
1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczenia opracowań wtórnych .....	23
1.2.2. Ocena bezpieczeństwa .....	23
1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników.....	23
1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych.....	23
1.2.5. Analiza statystyczna.....	24
1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych .....	25
1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	29
1.5. Pentaxim w porównaniu do szczepień w oddzielnych iniekcjach – badania z randomizacją	33
1.5.1. Opis metodyki włączonych badań.....	33
1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji .....	37
1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	37
1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	38
1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	38
1.5.4. Skuteczność kliniczna .....	41
1.5.4.1. Szczepienie pierwotne.....	41
1.5.4.1.1. Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji.....	41
1.5.4.1.2. Miano przeciwciał.....	43
1.5.4.2. Szczepienie uzupełniające .....	44
1.5.4.2.1. Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji.....	44
1.5.4.2.2. Miano przeciwciał.....	46

1.5.5.	Bezpieczeństwo .....	48
1.5.5.1.	Szczepienie pierwotne.....	48
1.5.5.1.1.	Działania niepożądane w okresie 7 dni od szczepienia.....	48
1.5.5.1.2.	Ciężkie ( <i>severe</i> ) działania niepożądane w okresie 7 dni od szczepienia .....	50
1.5.5.1.3.	Poważne ( <i>serious</i> ) działania niepożądane.....	52
1.5.5.1.4.	Dowolne działania niepożądane występujące w okresie 30 dni od szczepienia	52
1.5.5.1.5.	Zgony .....	53
1.5.5.2.	Szczepienie uzupełniające .....	53
1.5.5.2.1.	Działanie niepożądane w okresie 7 dni od szczepienia.....	53
1.5.5.2.2.	Ciężkie ( <i>severe</i> ) działania niepożądane w okresie 7 dni od szczepienia .....	55
1.5.5.2.3.	Poważne ( <i>serious</i> ) działania niepożądane.....	56
1.5.5.2.4.	Dowolne działania niepożądane występujące w okresie 30 dni od szczepienia	56
1.6.	Pentaxim – badania bez randomizacji.....	57
1.6.1.	Opis metodyki włączonych badań .....	57
1.6.2.	Charakterystyka włączonej populacji .....	61
1.6.2.1.	Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania .....	61
1.6.2.2.	Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych .....	70
1.6.3.	Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji	71
1.6.4.	Skuteczność kliniczna .....	78
1.6.4.1.	Szczepienie pierwotne.....	78
1.6.4.1.1.	Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji.....	78
1.6.4.1.2.	Miano przeciwciał.....	80
1.6.4.2.	Szczepienie uzupełniające .....	83
1.6.4.2.1.	Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji.....	83
1.6.4.2.2.	Miano przeciwciał.....	86
1.6.4.3.	Ocena długoterminowa .....	89
1.6.4.3.1.	Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji .....	89
1.6.4.3.2.	Miano przeciwciał.....	90
1.6.5.	Bezpieczeństwo .....	91
1.6.5.1.	Szczepienie pierwotne.....	91
1.6.5.1.1.	Działania niepożądane występujące bezpośrednio po podaniu szczepionki .....	92
1.6.5.1.2.	Działania niepożądane w miejscu iniekcji w okresie 3-8 dni od szczepienia .....	92
1.6.5.1.3.	Ogólne działania niepożądane w okresie 3-8 dni od szczepienia.....	93

1.6.5.1.4.	Poważne ( <i>serious</i> ) działania niepożądane.....	95
1.6.5.1.5.	Dowolne działania niepożądane występujące do 30 dni od szczepienia .....	95
1.6.5.1.6.	Działania niepożądane wymagające porady lekarskiej.....	96
1.6.5.1.7.	Zgony .....	97
1.6.5.2.	Szczepienie uzupełniające .....	98
1.6.5.2.1.	Działania niepożądane występujące bezpośrednio po podaniu szczepionki .....	98
1.6.5.2.2.	Działania niepożądane w miejscu iniekcji w okresie 7-8 dni od szczepienia .....	98
1.6.5.2.3.	Ogólne działania niepożądane w okresie 7-8 dni od szczepienia.....	99
1.6.5.2.4.	Poważne ( <i>serious</i> ) działania niepożądane.....	101
1.6.5.2.5.	Dowolne działania niepożądane występujące do 42 dni od szczepienia .....	101
1.6.5.2.6.	Zgony .....	102
1.7.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego.	103
1.8.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPLW MiPB, EMA oraz FDA105	
1.9.	Badania w toku.....	106
1.10.	Wyniki.....	108
1.11.	Dyskusja.....	120
1.12.	Ograniczenia przeprowadzonej analizy.....	124
1.13.	Wnioski końcowe .....	125
2.	Piśmiennictwo .....	126
3.	Załączniki .....	130
3.1.	Opis skal wykorzystanych w raporcie.....	131
3.1.1.	Skala Jadad .....	131
3.1.2.	Skala NICE.....	131
3.2.	Metaanalizy odsetków iniekcji, po których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w badaniach bez randomizacji .....	132
3.2.1.	Szczepienie pierwotne.....	132
3.2.2.	Szczepienie uzupełniające .....	139
3.3.	Publikacje włączone do analizy skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa.....	145
3.4.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń (główne wyszukiwanie).....	147
3.5.	Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń (aktualizacja wyszukiwania).....	156
3.6.	Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów (główne wyszukiwanie) .....	157

3.7.	Liczba trafień dla poszczególnych kwerend .....	158
3.8.	Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu .....	162
3.8.1.	Badania z randomizacją .....	162
3.8.2.	Badania bez randomizacji .....	165
3.9.	Wkład autorów w opracowanie raportu .....	195
3.10.	Spis tabel .....	196
3.11.	Spis wykresów .....	199

## Streszczenie

### Cel

Celem opracowania jest ocena efektywności klinicznej pięciowalentnej 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, w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia oraz w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia.

### Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wersja 2.1, Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0.

Szczegółową dyskusję dotyczącą definicji populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego. Ogółem, uwzględniono następujące kryteria wg schematu PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – szczepieniu pierwotne u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia oraz szczepienie uzupełniające, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – Pentaxim (Pentavac), pięciowalentna szczepionka przeciw błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (aP; bezkomórkowa, złożona), *poliomyelitis* (IPV; inaktywowana) i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (PRP~T; skońiugowana); zgodne z Programem Szczepień Ochronnych w schemacie szczepienia pierwotnego (3 dawki) i uzupełniającego (1 dawka);

- **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 szczepienia pierwotnego (3 dawki) i uzupełniającego (1 dawki);
- **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), stężenia poszczególnych przeciwciał ochronnych przed i po szczepieniu oraz bezpieczeństwo.

## Wyniki

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono badania wtórne –

. Badania te potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją bez zaślepienia, opisane w publikacjach i , porównujące zastosowanie pięcioskładnikowej szczepionki Pentaxim (DTaP-IPV//PRP~T) w ramach szczepienia pierwotnego: w 2., 3. i 4. miesiącu życia (Pentaxim 2-3-4) lub w 3., 4. i 5. miesiącu życia (Pentaxim 3-4-5) w odniesieniu do grupy kontrolnej (3., 4. i 5. miesiącu życia), gdzie szczepionki podawano w oddzielnych iniekcjach. Z zachowaniem randomizacji, po około roku od szczepienia pierwotnego, wykonano szczepienie uzupełniające (*booster*). Do badania włączono łącznie 792 dzieci, autorzy przeprowadzili ocenę *non-inferiority*.

### Skuteczność kliniczna – szczepienie pierwotne

Zarówno wskaźnik seroprotekcji, jak i serokonwersji, we wszystkich grupach osiągnął wysoki poziom (odpowiednio  $\geq 97,6\%$  i  $\geq 89,1\%$ ). Równoważność (*non-inferiority*) szczepionki wysokoskojarzonej względem szczepionek podawanych oddzielnie stwierdzono dla wszystkich analizowanych antygenów.

**Błonica i tężec.** Wszystkie dzieci wytworzyły ochronne stężenie przeciwciał (seroprotekcję) odnośnie błonicy i tężca bez względu na schemat szczepienia.

**Krztusiec.** Ocenie poddano serokonwersję (co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał) w przypadku 2 bezkomórkowych składników krztu-

śca (toksyna krztuścowa PT, hemaglutynina włóknienkowa FHA). Odsetek dzieci, u których została osiągnięta serokonwersja w odniesieniu do toksoidu krztuścowego był bardzo wysoki i podobny między grupami: 100%, 100% i 97,4%, odpowiednio Pentaxim 2-3-4, Pentaxim 3-4-5 i grupa kontrolna. W przypadku serokonwersji dla hemaglutyniny włóknienkowej stwierdzono, że była ona większa w obu grupach Pentaximu w porównaniu do grupy dzieci otrzymujących szczepionki oddzielnie: 98,0-99,6% vs 89,1%. Wyniki podane przez autorów wskazują na istotnie wyższą skuteczność szczepionki Pentaxim (w obu schematach) odnośnie grupy kontrolnej.

**Polioomyelitis.** Wszystkie dzieci uzyskały seroprotekcję odnośnie *polioomyelitis* typ 1 bez względu na schemat szczepienia. Ponadto w grupie Pentaxim 2-3-4 u wszystkich zaszczepionych odnotowano seroprotekcję względem *polioomyelitis* typ 2 i *polioomyelitis* typ 3. Podobnie, wszystkie dzieci w grupie Pentaxim 3-4-5 wytworzyły ochronne stężenie przeciwciał przeciw *polioomyelitis* typ 2. Prawdopodobieństwo wystąpienia seroprotekcji było ogólnie wysokie (co najmniej 99,6%), i wyższe lub równe w grupach szczepienia skojarzonego w porównaniu do grupy kontrolnej, ale różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

**Haemophilus influenzae typ b.** Seroprotekcja (stężenia powyżej  $\text{anty-PRP} \geq 0,15$  [ $\mu\text{g/ml}$ ]) była obserwowana u 97,6% i 99,1% dzieci w grupach Pentaximu i wszystkich w grupie kontrolnej. Odnotowane różnice między grupami nie osiągnęły progu *non-inferiority*. Autorzy podali także odsetki ze stężeniem  $\geq 0,1$  ( $\mu\text{g/ml}$ ), które wyniosły odpowiednio 92,1%, 95,6% i 99,6%, nie podali jednak oceny istotności tych różnic, ocena własna wskazuje na brak różnic w analizie *non-inferiority*.

### Skuteczność kliniczna – szczepienie uzupełniające

Miesiąc po wykonaniu szczepienia uzupełniającego we wszystkich analizowanych grupach u wszystkich dzieci stwierdzono stężenie ocenianych przeciwciał, które wskazywało na osiągnięcie seroprotekcji. W żadnym przypadku po szczepieniu uzupełniającym nie został przekroczony próg *non-inferiority* dla Pentaximu względem grupy kontrolnej.

**Błonica, tężec.** U wszystkich dzieci w 3 grupach występowało ochronne stężenie przeciwciał ( $\geq 0,01$  IU/ml) zarówno po około roku od szczepienia pierwotnego jak i po szczepieniu uzupełniającym. Podobnie, próg  $\geq 0,10$  IU/ml osiągnęły wszystkie dzieci po szczepieniu uzupełniającym.



**Krztusiec.** Wykrywalne stężenie ( $\geq 5$  EU/ml) przeciwciał anty-PT i anty-FHA stwierdzono u większego odsetka dzieci zaszczepionych Pentaximem 2-3-4 oraz Pentaximem 3-4-5 w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej, odpowiednio 96,8% i 86,0% oraz 97,8% i 90,9% vs 87,2% i 52,0%. Wskaźnik odpowiedzi na szczepienie względem antygenu PT wynosił 97,6% w grupie Pentaximu 2-3-4 i 95,2% w grupie Pentaximu 3-4-5 – był on istotnie wyższy niż po wykonaniu szczepienia uzupełniającego w grupie kontrolnej (80,4%). W przypadku oceny serokonwersji względem FHA był on podobny w analizowanych grupach i wynosił 89,9%, 85,5% i 92,4%, próg *non-inferiority* nie został przekroczony.

**Poliomyelitis.** Odsetek dzieci ze stężeniem przeciwciał anty-polio (1, 2 lub 3)  $\geq 8$  (1/dil) w rok po szczepieniu podstawowym wynosił odpowiednio co najmniej 87,6%, 89,1% i 89,8% w poszczególnych grupach. Po szczepieniu uzupełniającym seroprotekcję przeciw każdemu z antygenów polio stwierdzono we wszystkich grupach.

**Haemophilus influenzae typ b.** Po około roku od ostatniej, trzeciej dawki szczepienia pierwotnego, utrzymanie poziomu przeciwciał anty-PRP  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/ml}$  zaobserwowano u co najmniej 99,6% dzieci w każdej z analizowanych rodzajów szczepienia. Po szczepieniu uzupełniającym we wszystkich grupach stwierdzono seroprotekcję na poziomie  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/ml}$  i  $\geq 1,0$   $\mu\text{g/ml}$ .

**Stężenie przeciwciał.** W większości przypadków nie stwierdzono różnic między analizowanymi grupami pod względem wzrostu średniego geometrycznego miana przeciwciał – jedynie miano anty-D było nieznacznie większe w grupie Pentaximu 2-3-4 i Pentaximu 3-4-5 w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 1,399 IU/ml i 1583 IU/ml vs 1047 IU/ml.

### Bezpieczeństwo

**Szczepienie pierwotne.** Ogółem szczepionki stosowane w badaniu były dobrze tolerowane. Najczęściej występującym wytypowanym działaniem niepożądanym (solicited adverse events) w miejscu iniekcji była tkliwość (25,0-27,7% iniekcji). Po około połowie wykonanych iniekcji zaobserwowano co najmniej jedno ogólne działanie niepożądane. Ryzyko wymiotów było znamienne, o 25% większe podczas zastosowania Pentaximu w porównaniu do grupy kontrolnej, [redacted] przy czym różnice te wynikały z wyższego ryzyka tego działa-

nia niepożądanego w grupie Pentaximu 2-3-4, podawanego we wcześniejszym okresie życia niż w grupie kontrolnej (3-4-5). Z kolei ryzyko występowania nasilonej płacziwości było istotnie, o około 25% mniejsze po podaniu Pentaximu niż w grupie kontrolnej, [redacted]

Zarówno ogólne, jak i występujące w miejscu iniekcji, uprzednio wytypowane działania niepożądane (solicited adverse events) w stopniu ciężkim (severe), odnotowano bardzo rzadko, odpowiednio 0,3-1,2% i 0,8-2,4% podań szczepionki. Istotne różnice między grupami stwierdzono tylko w ryzyku wystąpienia drażliwości, które było 70% mniejsze po szczepieniu Pentaximem w porównaniu do szczepionek stosowanych w oddzielnych iniekcjach: [redacted]

W okresie 30 dni od zaszczepienia w przypadku 0,4% dzieci w grupie Pentaxim 2-3-4, 2,9% w grupie Pentaxim 3-4-5 i 2,1% w grupie kontrolnej raportowano ogólne AEs, które zostały uznane przez badacza za związane z podawaną szczepionką – w głównej mierze były to zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Różnice pomiędzy Pentaximem a grupą kontrolną były statystycznie nieznamienne.

Poważne (serious) działania niepożądane występowały u 2,3% dzieci w grupie Pentaximu 2-3-4, u 2,9% w grupie Pentaximu 3-4-5 i u 1,2% w grupie kontrolnej; różnica między grupami z Pentaximem a grupą kontrolną nie była znamienne. Z powodu ostrej białaczki monocytowej, określonej jako poważne działania niepożądane i prawdopodobnie nie związanej z zastosowaną szczepionką, zmarło jedno dziecko w grupie Pentaximu 3-4-5.

**Szczepienie uzupełniające.** Wytypowane działania niepożądane (solicited adverse events) odnotowane w okresie 7 dni od szczepienia w miejscu iniekcji były znamienne częstsze w grupie Pentaximu w porównaniu do grupy kontrolnej: [redacted]

podobnie jak ogólne działania niepożądane: [redacted] a wśród nich gorączka: [redacted] i utrata apetytu: [redacted]

Większość obserwowanych poszczególnych ciężkich (severe) działań niepożądanych, uprzednio wytypowanych (solicited), występowała bardzo rzadko ( $\leq 2,6\%$ ). Nie zaobserwowano istotnych



geometrycznych mian przeciwciał w przypadku każdego z ocenianych antygenów.

#### Skuteczność kliniczna – ocena długookresowa

Seroprotekcję długookresową oceniano u dzieci między 5.-6. rokiem życia (██████████ i ██████████) oraz między 4.-6. rokiem życia (██████████). Ochronne stężenie przeciwciał przeciw tężcowi występowało u 99-100% dzieci, błonicy: 92,7-95%, krztuścowi: 41-45%, *poliomyelitis*: 96-100%, a inwazyjnym zakażeniami wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b: 97-100%.

#### Bezpieczeństwo

**Szczepienie pierwotne.** Działania niepożądane występujące bezpośrednio po podaniu szczepionki stwierdzono w przypadku 0,8-3,1% iniekcji (badania ██████████, ██████████ i ██████████).

Uprzednio wytypowane miejscowe działania niepożądane (*solicited adverse events*) w okresie 3-8 dni od podania szczepionki zaobserwowano w przypadku 1/4 wykonanych iniekcji. Trzema najczęstszymi działaniami niepożądanymi w miejscu podania szczepionki były: tkliwość (30% [95% CI: 14%; 50%] iniekcji), ból (27% [95% CI: 4%; 51%]) oraz stwardnienie (14% [95% CI: 2%; 35%]). Ogólne działania niepożądane odnotowano w przypadku 43% iniekcji, najczęstszymi były: drażliwość (22% [95% CI: 14%; 30%] iniekcji), nadmierna płacizliwość (20% [95% CI: 8,5%; 34,8%]) oraz wymioty (16% [95% CI: 8%; 26%]).

Ciężkie (*severe*) działania niepożądane w miejscu podania szczepionki oraz ogólne działania niepożądane, wcześniej wytypowane (*solicited*), obserwowano w większości badań rzadko (odpowiednio ≤ 0,6% i 3,0% iniekcji). Tylko w próbie ██████████ niektóre poszczególne działania niepożądane 3. stopnia ciężkości stwierdzono w przypadku większego odsetka iniekcji (drażliwość 1,4%, wymioty 1,5%, senność 8,1% oraz ból 5,9%). Z kolei w badaniu ██████████ nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkich działań niepożądanych.

W badaniu ██████████ nie stwierdzono poważnych (*serious*) działań niepożądanych. W próbach ██████████

ich częstość mieściła się w zakresie 4,9-9,4%. Żadne z nich nie było związane z prowadzonym szczepieniem (██████████ ██████████

Dowolne działania niepożądane zgłaszane przez opiekunów dziecka i występujące do 30 dni od szczepienia (*unsolicited adverse events*) stwierdzono w przypadku miejsca iniekcji u 0,9-3,5% zaszczepionych, a ogólne AEs u 22,4-73,1% dzieci. Najczęstszymi były infekcje dróg oddechowych, biegunka i gorączka.

Tylko w próbie ██████████ stwierdzono 2 zgony (0,9% dzieci), spowodowane zapaleniem żołądka i jelit – żaden nie został uznany za związany z wykonanym szczepieniem. W pozostałych badaniach nie zaobserwowano przypadków zgonu (w badaniu ██████████ podano co prawda, że jedno dziecko zmarło w wyniku nagłej śmierci łóżeczkowej, która nie została uznana za związaną ze stosowaną szczepionką, jednak dane z badania nie pozwoliły ustalić czy zgon dotyczył grupy uwzględnionej w niniejszej analizie).

**Szczepienie uzupełniające.** Działania niepożądane występujące bezpośrednio po podaniu szczepionki zaobserwowano u 24,4% dzieci poddanych szczepieniu.

Uprzednio wytypowane działania niepożądane w miejscu iniekcji w okresie 7-8 dni od zaszczepienia (*solicited adverse events*) wystąpiły u 61% (95% CI: 57%; 65%) dzieci. Trzema najczęstszymi działaniami niepożądanymi w miejscu podania szczepionki były: ból (50% [95% CI: 46%; 54%]), tkliwość (45% [95% CI: 21%; 70%]) oraz rumień (22% [95% CI: 11%; 35%]). Z kolei ogólne działania niepożądane z tej grupy stwierdzono u 55% dzieci, w tym najczęściej drażliwość (23% [95% CI: 13%; 34%]), gorączkę (22% [95% CI: 16%; 28%]) i nadmierną płacizliwość (18,9% [95% CI: 7,9%; 33,3%]).

W próbie ██████████ ciężkie (*severe*), wcześniej wytypowane (*solicited*) działania niepożądane w miejscu iniekcji odnotowano u 11,9% dzieci, zaś ogólne u 7% zaszczepionych. Z kolei w badaniu ██████████ nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkich działań niepożądanych.

W większości badań zaobserwowano poważne (*serious*) działania niepożądane, których częstość wynosiła 0,5-3,8% (██████████ ██████████

██████████ żadne z poważnych działań niepożądanych nie zostało uznane za związane z prowadzonym szczepieniem, natomiast w badaniu ██████████ przypadek drgawek niegorączkowych badacze uznali za związany ze szczepionką Pentaxim.

Częstość występowania dowolnych działań niepożądanych zgłaszanych przez opiekunów dziecka i występujących do 42 dni od szczepienia (*unsolicited adverse events*) zawierała się w zakresie 13-37,8% ( [REDACTED] ). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi z tej grupy były: infekcje górnych dróg oddechowych (8,2-18,3%), zakażenia (11,1%), kaszel (7,8%), zapalenie gardła (6,7%), gorączka (4,9%) i zapalenie płuc (2,6%) (podano w przeliczeniu na łączną liczbę dzieci uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa). Większość opisywanych AEs miała łagodne nasilenie i nie była związana z podawaną szczepionką (poza pojedynczymi przypadkami w próbach [REDACTED] ). W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono przypadku zgonu.

## Wnioski

**P**entaxim, pięcioskładnikowa szczepionka stosowana w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Hae-*

*mophilus influenzae* typ b w szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym, charakteryzuje się immunogennością zapewniającą seroprotekcję i serokonwersję, podobnie jak szczepionki podawane w oddzielnych iniekcjach w ramach Programu Szczepień Ochronnych. Wnioski odnośnie tego porównania pochodzą z badania z randomizacją, efektywność szczepionki Pentaxim została dodatkowo potwierdzona w licznych badaniach bez randomizacji. Pentaxim odznacza się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, wśród działań niepożądanych najczęstsze są reakcje w miejscu iniekcji.

Zastosowanie Pentaximu zamiast szczepionek podawanych w oddzielnych iniekcjach umożliwia zmniejszenie liczby bolesnych wkłuć u dzieci, przy jednoczesnym zachowaniu tej samej skuteczności szczepienia. Dodatkowym argumentem w przypadku szczepionki Pentaxim jest zastosowanie bezpieczniejszej bezkomórkowej komponenty przeciwkrztuścowej.



The table contains approximately 25 rows of text, all of which have been completely redacted with black bars. The text is organized into columns, with a prominent dark blue vertical bar on the left side of the page.

# Analiza kliniczna

Rozdział

I

## 1.1. Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena efektywności klinicznej pięciowalentnej 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 nędogłówni 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. Metodyka

Porównawczą analizę efektywności klinicznej wykonano zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine* (EBM). Składa się ona z przeglądu systematycznego oraz jakościowej i ilościowej syntezy wyników. Metodykę oparto na aktualnych wytycznych Oceny Technologii Medycznych wersja 2.1, stanowiących załącznik do zarządzenia nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej (AOTM 2010), a także Rozporządzeniu Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (MZ 02/04/2012) oraz na wytycznych przeprowadzania przeglądów systematycznych Cochrane Collaboration: *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0 (Higgins 2011).

Charakterystyki każdego z badań włączonych do przeglądu w postaci tabelarycznej, przedstawiono nie tylko w poszczególnych rozdziałach, ale i w załączniku w postaci sumarycznej.

### 1.2.1. Wyszukiwanie danych źródłowych

Wyszukiwanie oraz analiza streszczeń, tytułów, a następnie pełnych tekstów publikacji pod kątem spełniania kryteriów włączenia do analizy przeprowadzone zostały przez dwie niezależnie pracujące osoby [REDACTED] w oparciu o szczegółowy protokół. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego badacza [REDACTED] do uzyskania konsensusu.

#### 1.2.1.1. Źródła danych pierwotnych

Zgodnie z wytycznymi AOTM, stosując poniżej opisane strategie, przeszukano następujące bazy informacji medycznych:

- MEDLINE przez PubMed,



- *EmBase* przez *Elsevier*,
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*.

Korzystano także z bibliografii odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Nawiązano kontakt z producentem ocenianego leku celem identyfikacji nieopublikowanych badań, dokonano przeglądu rejestrów badań klinicznych (*National Institutes of Health – ClinicalTrials.gov*; *Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research*).

Przeszukiwano także doniesienia konferencyjne następujących towarzystw naukowych (data wyszukiwania do dnia [REDACTED]):

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

#### 1.2.1.2. *Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych*

Strategię wyszukiwania opracowano w procesie iteracyjnym, uwzględniając liczbę trafień oraz czułość i swoistość wyszukiwania, analizując w tym celu m.in. wyniki i piśmiennictwo odnalezionych opracowań pierwotnych i wtórnych. Deskryptory i słowa kluczowe służyły do zawężenia obszaru wyszukiwania, czyli otrzymania jak najbardziej odpowiedniego zakresu odpowiedzi. Nie definiowano w strategii wyszukiwania poszukiwanych punktów końcowych, a zatem objęła ona wszystkie potencjalne efekty szczepienia i działania niepożądane.

Strategia objęła wyszukiwaniem wszystkie rodzaje badań klinicznych dotyczących ocenianej technologii medycznej, tj. wtórne i pierwotne, w tym zarówno badania z randomizacją, jak i próby kliniczne bez randomizacji, w tym bez grupy kontrolnej (celem poszerzenia oceny skuteczności i bezpieczeństwa). W strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń czasowych i językowych.

W tabelach poniżej przedstawiono strategię wyszukiwania implementowane w poszczególnych bazach informacji medycznych obejmujących pierwotne badania kliniczne oraz wtórne opracowania. Liczbę trafień w przypadku poszczególnych kwerendy przedstawiono w załączniku do niniejszego raportu.

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]
10	[REDACTED]
11	[REDACTED]
12	[REDACTED]
13	[REDACTED]
14	[REDACTED]
15	[REDACTED]
16	[REDACTED]
17	[REDACTED]
18	[REDACTED]
19	[REDACTED]
20	[REDACTED]
21	[REDACTED]
22	[REDACTED]
23	[REDACTED]
24	[REDACTED]
25	[REDACTED]

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]
10	[REDACTED]
11	[REDACTED]
12	[REDACTED]
13	[REDACTED]
14	[REDACTED]
15	[REDACTED]
16	[REDACTED]
17	[REDACTED]
18	[REDACTED]
19	[REDACTED]
20	[REDACTED]
21	[REDACTED]
22	[REDACTED]

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy
1	[REDACTED]
2	[REDACTED]
3	[REDACTED]
4	[REDACTED]
5	[REDACTED]
6	[REDACTED]
7	[REDACTED]
8	[REDACTED]
9	[REDACTED]
10	[REDACTED]
11	[REDACTED]
12	[REDACTED]
13	[REDACTED]
14	[REDACTED]
15	[REDACTED]
16	[REDACTED]
17	[REDACTED]
18	[REDACTED]
19	[REDACTED]
20	[REDACTED]
21	[REDACTED]

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: [REDACTED], aktualizacja wyszukiwania do dnia [REDACTED].

### 1.2.1.3. Kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych

Szczegółową dyskusję dotyczącą populacji docelowej i zakres komparatorów przedstawiono w [REDACTED] Stosownie do analizowanego pytania klinicznego zastosowano następujące kryteria selekcji publikacji w oparciu o schemat PICO:

- **Populacja (P, z ang. *population*)** – szczepieniu pierwotne u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia oraz szczepienie uzupełniające, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia;
- **Interwencja (I, z ang. *intervention*)** – Pentaxim (Pentavac – inna nazwa handlowa ocenianej szczepionki), 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); stosowana zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych w schemacie szczepienia pierwotnego (3 dawki) i uzupełniającego (1 dawka).
- **Komparatory (C, z ang. *comparison*)** – szczepienia przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (w przypadku krztuśca w postaci pełnokomórkowej [DTwP] lub bezkomórkowej [DTaP]), *poliomyelitis* (IPV; inaktywowana) i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b, podawane w oddzielnych iniekcjach, zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych w schemacie szczepienia pierwotnego (3 dawki) i szczepienia uzupełniającego (1 dawka);
- **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), stężenia poszczególnych przeciwciał ochronnych przed i po szczepieniu oraz bezpieczeństwo.

Definicje poszczególnych punktów końcowych przedstawiono przy analizie wyników.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 1.2.1.4. Źródła danych wtórnych

W pierwszej kolejności przeprowadzono wyszukiwanie wiarygodnych opracowań wtórnych, tj. raportów HTA i przeglądów systematycznych. W tym celu przeszukano następujące bazy informacji medycznych zgodnie z wytycznymi AOTM:

- *Cochrane Library*,
  - *The Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews)*,
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews)*,
  - *Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)*;
- *The Centre for Reviews and Dissemination (CRD)*,
  - *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)*,
  - *NHS Economic Evaluation Database (NHS EED)*,
  - *Health Technology Assessment (HTA) Database*,
  - *Ongoing Reviews Database*;
- *Embase*;
- *MEDLINE przez Pubmed*.

#### 1.2.1.5. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

W głównej strategii wyszukiwania nie zastosowano ograniczeń dotyczących rodzaju badania [REDACTED]

[REDACTED]

### 1.2.1.6. Kryteria włączania i wykluczania opracowań wtórnych

Do analizy włączano raporty HTA i przeglądy systematyczne dotyczące oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa szczepionki Pentaxim, pod warunkiem, że ich autorzy określili metodykę wyszukiwania (określenie pytania klinicznego, źródeł danych, strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia publikacji) oraz krytycznej oceny wyników oraz ich syntezy (Cook 1997). Opracowania spełniające te kryteria analizowano następnie, stosując wytyczne oceny przeglądów systematycznych QUOROM (Moher 1999).

### 1.2.2. Ocena bezpieczeństwa

Ocenę bezpieczeństwa rozpoczęto od identyfikacji możliwych działań niepożądanych na podstawie danych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji Leków (EMA) i amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Szczegółową porównawczą analizę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z włączonych badań klinicznych z randomizacją i równoległą grupą kontrolną. Celem poszerzenia tej oceny, analizowano także badania bez randomizacji. Uwzględniono także dane z odnalezionych opracowań wtórnych.

### 1.2.3. Analiza jakościowa i ilościowa wyników

Ekstrakcję i analizę danych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa z badań klinicznych przeprowadzało niezależnie dwóch badaczy [REDACTED] za pomocą jednolitego formularza obejmującego informacje na temat populacji, interwencji i punktów końcowych. W przypadku niezgodności analityków starano się dojść do konsensusu z pomocą trzeciej osoby [REDACTED]. Wyniki prezentowano zgodnie z zaleceniami GRADE (GRADE 2008).

### 1.2.4. Ocena wiarygodności źródeł danych

Analizy jakości metodologicznej poszczególnych badań dokonywało dwóch niezależnie pracujących badaczy, wątpliwości dyskutowano z udziałem trzeciej osoby do uzyskania konsensusu. We wnioskowaniu uwzględniono to, czy zastosowano poprawnie randomizację, zaślepienie i maskowanie próby oraz czy opisano utratę dzieci z badania. Oceny dokonywano za pomocą jednolitych formularzy opartych na klasycznej skali Jadad (Jadad 1996). Wiarygodność badań bez randomizacji bez grupy kontrolnej oceniano za pomocą skali NICE (NICE 2012), a badań z grupą kontrolną za pomocą skali NOS (Wells 2013). Obok oceny wiarygodności wewnętrznej analizowano także wiarygodność zewnętrzną. Wiarygodność danych następnie hierarchizowano zgodnie z wytycznymi AOTM (AOTM 2010).

### 1.2.5. Analiza statystyczna

W analizie cech dychotomicznych, metodą Mantela-Haenszela obliczano ryzyko względne (RR) lub korzyść względną (RB), a gdy otrzymany wynik był istotny statystycznie, także parametry bezwzględne: NNT/NNH. Dane ciągłe oceniano jako różnice średnich wartości końcowych lub, gdy było to możliwe, jako średnie różnice zmian względem wartości wyjściowych. W przypadku agregacji wyników kilku badań obliczano średni ważony odsetek. Metaanalizę wyników wykonywano, gdy istniały podobieństwa dotyczące metodyki (ocenywanych badań), zdefiniowanych w nich populacji, interwencji i punktów końcowych. Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej. W miarę możliwości, metaanalizę wykonywano metodą efektów stałych, z użyciem testu dokładnego. Heterogeniczność wyników badań włączonych do analizy oceniano za pomocą testu Q Cochrane'a i statystyką I. W przypadku stwierdzenia heterogeniczności ( $p < 0,1$ ) wykonywano obliczenia metodą efektów zmiennych oraz analizę wrażliwości w podgrupach. Wyniki, gdy było możliwe, analizowano zgodnie z zasadą zgodności z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat*) (Higgins 2011). Wszystkie obliczenia

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



### 1.3. Wyniki wyszukiwania badań wtórnych

W wyniku strategii wyszukiwania [REDACTED] uzyskano [REDACTED]. Na podstawie analizy tytułów i streszczeń zidentyfikowano [REDACTED]. Poszukiwano aktualnych przeglądów systematycznych oceniających pięciowalentną szczepionkę Pentaxim (lub Pentavac – inna nazwa handlowa ocenianej szczepionki), podawaną w pierwotnej i uzupełniającej immunizacji przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do ukończenia 24. miesiąca życia.

Włączono [REDACTED] wpływ dodatkowych substancji chemicznych (adjuwantów) stosowanych w szczepionkach przeciw *poliomyelitis* na uzyskiwaną odpowiedź immunologiczną. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] zawiera tabela poniżej.

Na podstawie aktualizacji wyszukiwania ([REDACTED]) nie odnaleziono żadnych dodatkowych przeglądów systematycznych, które spełniały kryteria włączenia.

Tabela 4. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej szczepionki Pentaxim.

[REDACTED]	Cel badania	Metodyka badania	[REDACTED]	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
[REDACTED]	Ocena substancji adjuwantowych, dodawanych do szczepionek przeciw <i>poliomyelitis</i> w celu poprawy ich immunogenności	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeegląd systematyczny</li> <li>Oceniana interwencja: inaktywowana szczepionka przeciw <i>poliomyelitis</i> (IPV), podawana jako szczepionka monowalentna lub jako komponent szczepionki skojarzonej</li> </ul>	[REDACTED]	<p><b>Ocena odpowiedzi immunologicznej*:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźnik serokonwersji wobec <i>poliomyelitis</i>: u &gt; 99% dzieci we wszystkich grupach</li> <li>GMT anty-polio typ 1-3 [1/dil]: 415-1729 vs 213-432, IS</li> </ul> <p><b>Ocena bezpieczeństwa*:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rumień: 19,8-20,8% vs 8,9%, IS</li> <li>ból: 11,9-13,6%, IS</li> </ul>	Stosowanie szczepionki Pentaxim w porównaniu z jej składowymi podawanymi oddzielnie wiąże się z podobną odpowiedzią immunologiczną wobec <i>poliomyelitis</i> ; w przypadku szczepionki wysokoskojarzonej częściej obserwuje się rumień i ból	Autorzy przeglądu otrzymywali granty i wynagrodzenie finansowe w ramach IDSA Medical Scholars Program, NIH i the Doris Duke Charitable Foundation
[REDACTED]	Podsumowanie danych klinicznych dotyczących stosowania szczepionki Pentaxim	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opracowanie wtórne niebędące przeglądem systematycznym</li> <li>Oceniana interwencja: Pentaxim, wysokoskojarzona szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>poliomyelitis</i> i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b</li> </ul>	[REDACTED]	<p><b>Ocena odpowiedzi immunologicznej</b></p> <p><u>Szczepienie pierwotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ochronne stężenie przeciwciał (seroprotekcja) anty-D, anty-T, anty-polio typ 1-3 i anty-PRP uzyskano u 92,2-100% dzieci</li> <li>serokonwersję dla toksoidu krztuścowego i hemaglutyniny włóknkowej uzyskano u 83,9-100% dzieci</li> <li>w wyniku zastosowania Pentaximu w porównaniu ze szczepionkami podawanymi osobno uzyskano porównywalną odpowiedź immunologiczną</li> </ul> <p><u>Szczepienie uzupełniające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji były wysokie we wszystkich badaniach</li> <li>seroprotekcję względem krztuśca, błonicy, polio typ 1-3 i inwazyjnych zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus</i></li> </ul>	Pentaxim, stosowany w pierwotnym i uzupełniającym cyklu szczepień, skutkuje uzyskaniem bardzo dobrej odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do krztuśca, błonicy, tężca, <i>poliomyelitis</i> i inwazyjnych zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b, która utrzymuje się w długim okresie czasu, po 1-5 latach od szczepienia uzupełniającego. Szczepionka jest dobrze tolerowana, wiąże się z typowymi działaniami niepożądanymi, głównie o łagodnym lub umiarkowa-	Wszyscy autorzy opracowania otrzymywali honoraria od Sanofi Pasteur

[REDACTED]	Cel badania	Metodyka badania	[REDACTED]	Najważniejsze wyniki	Wnioski	Źródło finansowania
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	<p><i>influenzae typ b</i> uzyskano u 100% dzieci; wskaźniki serokonwersji w przypadku antygenów krztuśca wynosiły 86-100%</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>długoterminowa ocena odpowiedzi u dzieci w wieku 5,5 lat wykazała wysoki poziom seroprotekcji wobec wszystkich antygenów po uzupełniającym szczepieniu przy użyciu Pentaximu</li> </ul> <p><b>Ocena bezpieczeństwa</b></p> <p><u>Szczepienie pierwotne</u> (14 badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>szczepionka Pentaxim odznacza się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, niewielką częstością występowania zaczerwienienia i stwardnienia w miejscu iniekcji, ogólnych AEs, a także AEs związanych ze szczepieniem i AEs wymagających interwencji medycznej</li> <li>częstą AEs: reakcje w miejscu iniekcji, takie jak zaczerwienienie (9,5% iniekcji), gorączka <math>\geq 38</math> °C i podrażnienie (odpowiednio 9,3% i 15,1%)</li> </ul> <p><u>Szczepienie uzupełniające</u> (10 badań):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie Pentaximu było dobrze tolerowane</li> <li>w porównaniu do cyklu pierwotnego po uzupełniającym szczepieniu częściej obserwowano reakcje w miejscu iniekcji</li> </ul>	nym nasileniu	[REDACTED]



Ogółem badania kliniczne włączone [REDACTED] potwierdzają czułość strategii wyszukiwania zastosowaną przez autorów niniejszego raportu. W obu opracowaniach uwzględniono badanie RCT oceniające immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Pentaxim w porównaniu z jej składowymi podawanymi oddzielnie: [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]). Autorzy przeglądu [REDACTED] opisali także inne próby dotyczące szczepionki pięcioskładnikowej – były to badania bez randomizacji i bez grupy kontrolnej uwzględnione w raporcie: [REDACTED] [REDACTED]), oraz próby RCT lub bez randomizacji i z grupą kontrolną, które ze względu na komparator, niezgodny ze wskazaniami *ChPL Pentaxim 2012* lub z Programem Szczepień Ochronnych w Polsce ([REDACTED]), zostały opisane jako próby jednoramienne: [REDACTED] [REDACTED] (we wspomnianym opracowaniu przedstawiono także dane pozyskane od producenta szczepionki oraz włączono [REDACTED] w przypadku których nie było możliwe zidentyfikowanie publikacji pełnotekstowych z końcowymi wynikami). Warto zaznaczyć, że badania włączone w raporcie znalazły się także w części klinicznej raportu HTA oceniającego alternatywną pięciowalentną szczepionkę wysokoskojarzoną w analizowanym wskazaniu – *Infanrix-IPV/Hib (Infanrix 2013)*, co również potwierdza poprawność zastosowanej strategii wyszukiwania. W niniejszej analizie dodatkowo uwzględniono próbę [REDACTED].

Wyniki badań klinicznych przedstawione [REDACTED] wskazują, że stosowanie Pentaximu, niezależnie od schematu w ramach pierwotnego cyklu szczepienia (zwykle w pierwszych tygodniach życia, najpóźniej w 6. miesiącu życia) zapewnia bardzo dobrą odpowiedź immunologiczną w przypadku antygenów krztuśca, błonicy, tężca, *poliomyelitis* i *Haemophilus influenzae* typ 2 u większości dzieci. Autorzy obu badań wtórnych podkreślają zbliżoną immunogenność ocenianej szczepionki pięcioskładnikowej w porównaniu z poszczególnymi jej składowymi podawanymi w osobnych iniekcjach. Wysokie wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji (80-100%) w odniesieniu do wymienionych chorób uzyskuje się także w wyniku szczepienia uzupełniającego (w 2. roku życia dziecka). Natomiast długoterminowa ocena potwierdza utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej u dzieci w wieku około 5,5 lat. Szczepionka Pentaxim jest dobrze tolerowana. Po jej podaniu działaniami niepożądanymi są reakcje w miejscu iniekcji (między innymi zaczerwienienie), a także gorączka i podrażnienie (częste działanie niepożądane u dzieci otrzymujących ocenianą szczepionkę). W przypadku uzupełniającego etapu immunizacji reakcje występujące w miejscu podania szczepionki występują częściej w porównaniu do pierwotnego szczepienia z użyciem Pentaximu.

## 1.4. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku strategii wyszukiwania [REDACTED] [REDACTED]. Spośród nich wykluczono [REDACTED], zatem do analizy w postaci tytułów i streszczeń włączono [REDACTED]. Wśród nich poszukiwano badań klinicznych oceniających pięcioskładnikową szczepionkę Pentaxim (Pentavac – inna nazwa handlowa tej samej szczepionki), podawaną w pierwotnej i uzupełniającej immunizacji przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do ukończenia 24. miesiąca życia. Przyjętym w analizie komparatorem były szczepienia przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (w przypadku krztuśca w postaci pełnokomórkowej [DTwP] lub bezkomórkowej [DTaP]), *poliomyelitis* (IPV; inaktywowana) i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b, podawane w oddzielnych iniekcjach, zgodnie z Programem Szczepień Ochronnych w schemacie 3 iniekcji szczepienia pierwotnego i 1 iniekcji szczepienia uzupełniającego. W przypadku występowania w badaniach innego komparatora, badanie również mogło być włączone, jeśli możliwe było przedstawienie wyników dla Pentaximu (Pentavac).

Analiza tytułów i streszczeń zidentyfikowanych rekordów umożliwiła wykluczenie [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].

W postaci pełnych tekstów przeanalizowano [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED].

Ostatecznie do analizy włączono [REDACTED]:

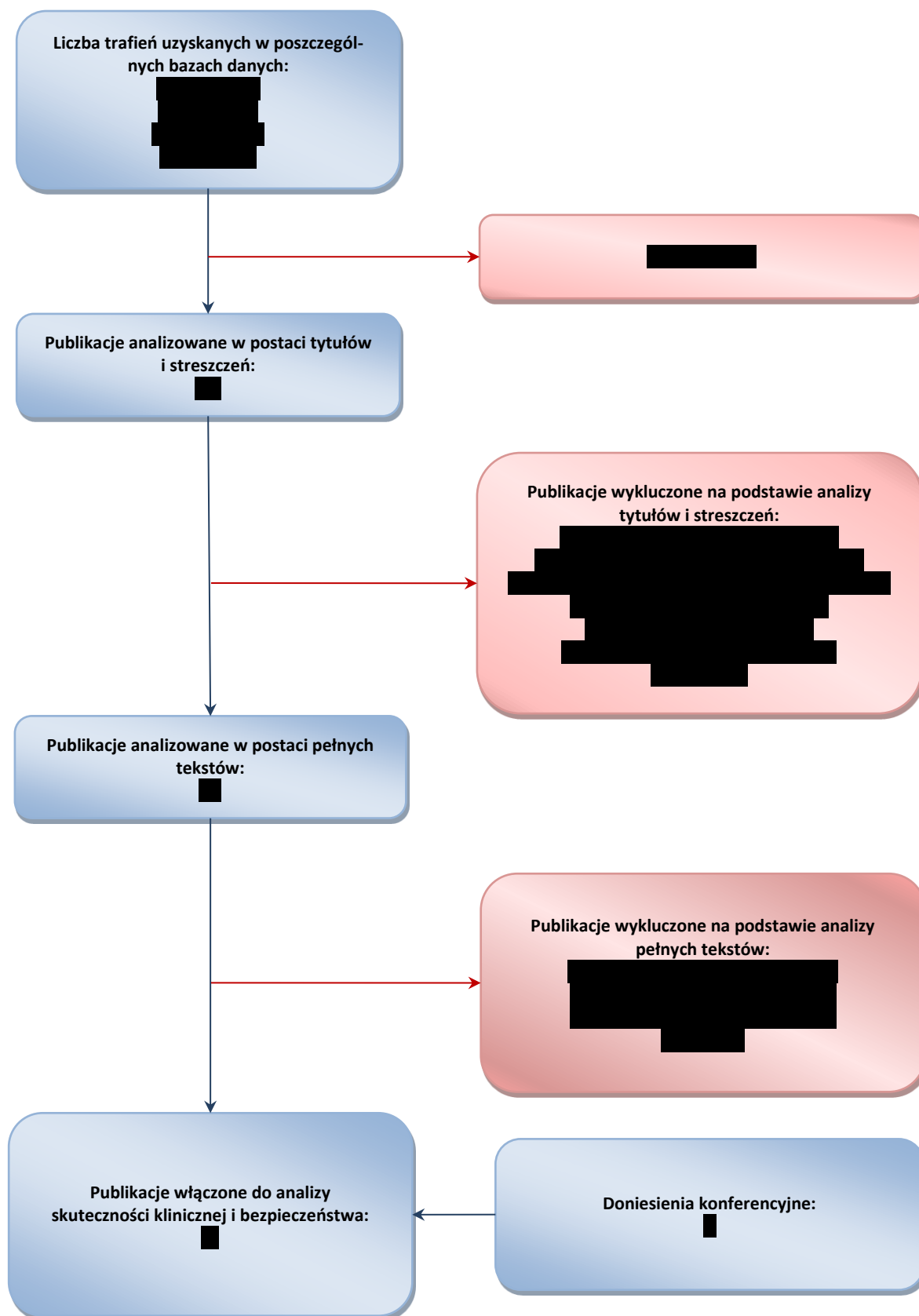
- 1 [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]

- [REDACTED] [REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.





Po zakończeniu opisu głównej części raportu w bazach informacji medycznych przeprowadzono ponowne wyszukiwanie badań pierwotnych, dotyczące okresu od głównego wyszukiwania do daty [REDACTED]. W wyniku analizy tytułów i streszczeń do analizy w pełnym tekście włączono [REDACTED]. Przyczyną wykluczenia [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED]. W ramach analizy pełnych tekstów do raportu nie włączono żadnego dodatkowego badania – [REDACTED] [REDACTED]

## 1.5. Pentaxim w porównaniu do szczepień w oddzielnych iniekcjach – badania z randomizacją

### 1.5.1. Opis metodyki włączonych badań

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie III fazy z randomizacją i bez zaślepienia, przeprowadzone w populacji dzieci w wieku co najmniej 2 miesięcy, porównujące bezpośrednio immunogenność i bezpieczeństwo pierwotnego szczepienia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa), *poliomyelitis* i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b, z użyciem szczepionki wysokoskojarzonej Pentaxim ze szczepieniami w oddzielnych iniekcjach:

W badaniu ██████████ zastosowano dwa schematy podawania trzech pierwszych dawek szczepionki pięcioskładnikowej Pentaxim (szczepienie pierwotne): w 2., 3. i 4. miesiącu życia (Pentaxim 2-3-4) lub w 3., 4. i 5. miesiącu życia (Pentaxim 3-4-5). W grupie kontrolnej poszczególne szczepionki pojedyncze podawano w 3., 4. i 5. miesiącu życia. Schematy zastosowane w badaniu są w większości zgodne z Programem Szczepień Ochronnych w Polsce na rok 2014 r. (PSO 2014), z wyjątkiem szczepień przeciw *poliomyelitis*, w przypadku których PSO 2014 przewiduje podanie dwóch dawek szczepionki przeciw *poliomyelitis* (szczepienie pierwotne) w 3.-4. miesiącu życia i w 5.-6. miesiącu życia. Natomiast w badaniu ██████████ w grupie kontrolnej wszystkie poszczególne pojedyncze szczepionki, między innymi szczepienia przeciw *poliomyelitis*, podawano w 3., 4. i 5. miesiącu życia (jest to różnica w stosunku do ██████████). W stosunku do PSO podanie dodatkowej dawki szczepionki przeciw *poliomyelitis* w grupie kontrolnej nie stanowi istotnego ograniczenia, a podejście konserwatywne, gdyż odpowiedź immunologiczna powinna być nie gorsza niż przy dwóch dawkach szczepionki IPV.

Zaznaczyć także należy, że w grupie kontrolnej dzieci otrzymywały bezkomórkową postać szczepionki przeciw krztuścowi, która w Polsce w ramach Programu Szczepień Ochronnych podawana jest tylko dzieciom urodzonym przed 37. tygodniem ciąży lub z masą urodzeniową < 2,5 kg lub dzieciom z przeciwwskazaniami do podania szczepionki pełnokomórkowej. Takie porównanie stanowi również podejście konserwatywne, zwłaszcza w kontekście analizy bezpieczeństwa, gdyż szczepionka pełnokomórkowa powoduje potencjalnie więcej działań niepożądanych w porównaniu do szczepionki bezkomórkowej (██████████).

Szczepienie uzupełniające polegało na podaniu dzieciom tych samych schematów szczepionek w 18.-20. miesiącu życia (zachowanie randomizacji).



Badanie zostało opisane jako randomizowane i prowadzone bez zaślepienia. W publikacji nie podano szczegółów dotyczących procesu randomizacji, przedstawiono natomiast schemat przepływu dzieci na poszczególnych etapach próby. Stąd badanie zostało sklasyfikowane jako próba o [REDACTED], uzyskując [REDACTED] punktów w skali Jadad.

Szczegółowe informacje o przepływie dzieci w badaniu [REDACTED] zawiera tabela zamieszczona poniżej.

Tabela 7. Przepływ dzieci w badaniu [REDACTED].

Etap badania	Pentaxim 2-3-4	Pentaxim 3-4-5	Grupa kontrolna
<b>Szczepienie pierwotne</b>			
<b>Wiek dzieci: 2 miesiące</b>			
włączenie i randomizacja	264	264	264
pobranie próbki krwi	264	264	264
szczepienie	264	-	-
wycofanie z badania	rezygnacja opiekunów dziecka: 2 AEs: 2	rezygnacja opiekunów dziecka: 16 brak <i>compliance</i> : 1 AEs: 1	rezygnacja opiekunów dziecka: 20
<b>Wiek dzieci: 3 miesiące</b>			
szczepienie	260/258 <sup>^</sup>	246/243 <sup>^</sup>	244/244 <sup>^</sup>
wycofanie z badania	rezygnacja opiekunów dziecka: 2 utrata z obserwacji: 1	rezygnacja opiekunów dziecka: 3 brak <i>compliance</i> : 1 AEs: 1	rezygnacja opiekunów dziecka: 2 brak <i>compliance</i> : 1
<b>Wiek dzieci: 4 miesiące</b>			
szczepienie	257/257 <sup>^</sup>	241/241 <sup>^</sup>	241/240 <sup>^</sup>
wycofanie z badania	-	rezygnacja opiekunów dziecka: 1	rezygnacja opiekunów dziecka: 1 AEs: 1
<b>Wiek dzieci: 5 miesięcy</b>			
szczepienie	-	240/240 <sup>^</sup>	239/238 <sup>^</sup>
pobranie próbki krwi	257	-	-
wycofania z badania	-	utrata z obserwacji: 1	rezygnacja opiekunów dziecka: 2 brak <i>compliance</i> : 1
<b>Wiek dzieci: 6 miesięcy</b>			
pobranie próbki krwi	-	239	237

Etap badania	Pentaxim 2-3-4	Pentaxim 3-4-5	Grupa kontrolna
wycofanie z badania	-	rezygnacja opiekunów dziecka: 1 brak <i>compliance</i> : 1	-
<b>Populacja MITT i oceny bezpieczeństwa</b>	<b>264 (100,0%*)</b>	<b>243 (92,0%*)</b>	<b>244 (92,4%*)</b>
<b>Populacja PP (ocena skuteczności)</b>	<b>254 (96,2%*)</b>	<b>229 (86,7%*)</b>	<b>232 (87,9%*)</b>
<b>Pełny schemat szczepień</b>	<b>257 (97,3%*)</b>	<b>237 (89,8%*)</b>	<b>237 (89,8%*)</b>
<b>Szczepienie uzupełniające (publikacja [redacted] a)^^</b>			
wycofanie z badania przed szczepieniem	rezygnacja opiekunów dziecka: 2	rezygnacja opiekunów dziecka: 2 brak <i>compliance</i> : 1 AEs: 1	rezygnacja opiekunów dziecka: 5 utrata z obserwacji: 1
pobranie próbki krwi przed szczepieniem	252 (98,0%*)	233 (98,3%*)	229 (96,6%*)
szczepienie	253 (98,4%*)	233 (98,3%*)	229 (96,6%*)
wycofanie z badania po szczepieniu	rezygnacja opiekunów dziecka: 3 brak <i>compliance</i> : 1	-	brak <i>compliance</i> : 3
pobranie próbki krwi po szczepieniu	250 (97,3%*)	232 (97,9%*)	227 (95,8%*)
<b>Pełny schemat szczepienia</b>	<b>251 (97,7%*)</b>	<b>233 (98,3%*)</b>	<b>228 (96,2%*)</b>

Randomizacji do każdego z analizowanych schematów szczepienia (Pentaxim 2-3-4, Pentaxim 3-4-5 i grupa kontrolna) poddano 264 dzieci. Całkowity cykl szczepienia pierwotnego zakończyło odpowiednio 97,3%, 89,8% i 89,8% dzieci. Populację analizy MITT i oceny bezpieczeństwa stanowiły dzieci, które otrzymały co najmniej pierwszą dawkę badanych szczepionek, odpowiednio 100%, 92% i 92,4% dzieci. Złamanie protokołu próby stwierdzono łącznie u 36 (4,5%) dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu, zatem w analizie *per-protocol* uwzględniono 96,2% dzieci z grupy Pentaxim 2-3-4, 86,7% dzieci przyjmujących Pentaxim 3-4-5 i 87,9% dzieci z grupy kontrolnej.

Spośród 731 dzieci, które otrzymały 3 dawki szczepionki Pentaxim, szczepienie uzupełniające wykonano u 719 dzieci, w tym u 255 z grupy Pentaxim 2-3-4, 233 z grupy Pentaxim 3-4-5 oraz u 231 z grupy kontrolnej. Przyczyną nie otrzymania czwartej dawki szczepienia były: wycofanie z badania decyzją rodziców (9 dzieci), utrata z obserwacji (1), złamanie protokołu poprzez otrzymanie doustnego szczepienia przeciw *poliomyelitis* (1) i niedrożność jelit (1). Po otrzymaniu szczepienia udział w badaniu przerwało jeszcze 7 dzieci (wycofanie zgody przez rodziców i złamanie protokołu badania). Część ba-

dania oceniającego szczepienie uzupełniające zakończyło odpowiednio 97,7%, 98,3% i 96,2% dzieci, które zakończyły pełny cykl szczepienia pierwotnego. Populację *per-protocol* stanowiło 249 dzieci z grupy Pentaximu 2-3-4, 230 z grupy Pentaximu 3-4-5 i 226 dzieci z grupy kontrolnej.

## 1.5.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.5.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

Do badania [REDACTED] włączano zdrowe dzieci, urodzone w terminie tzn.  $\geq 36$ . tygodniu ciąży, których masa urodzeniowa była większa niż 2,5 kg. W momencie skryningu wiek dzieci musiał wynosić  $\geq 2$  miesiące, jednak nie więcej niż 74 dni.

Z badania wykluczano dzieci z wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, chorobą przewlekłą, która utrudniałaby udział w próbie, gorączką lub ostrym stanem chorobowym w dniu skryningu. Wykluczano również dzieci z aktualnymi lub stwierdzonymi w wywiadzie napadami padaczkowymi. Kolejnymi czynnikami uniemożliwiającymi udział w badaniu była wcześniejsza terapia – zabronione było wcześniejsze stosowanie terapii immunosupresyjnej i przetoczenia krwi lub produktów krwiopochodnych, szczepienie przeciw błonicy, krztuścowi, tężcowi, *poliomyelitis* i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b oraz jakiegokolwiek szczepienie w okresie 4 tygodni poprzedzających pierwszą wizytę kontrolną lub następujących po podaniu szczepionek analizowanych w badaniu. Ponadto nie uwzględniano dzieci z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia, które stanowiłyby przeciwwskazanie do domięśniowej iniekcji szczepionek, lub u których mogła wystąpić ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki, a w dniu skryningu trombocytopenia lub jakakolwiek choroba w fazie ostrej.

Tabela 8. Kryteria selekcji dzieci w badaniu [REDACTED].

[REDACTED]	Włączenie	Wykluczenie
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci urodzone w terminie (<math>\geq 36</math> tydzień ciąży)</li> <li>masa urodzeniowa <math>\geq 2,5</math> kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wrodzony lub nabyty niedobór odporności</li> <li>choroba przewlekła uniemożliwiająca udział w badaniu</li> <li>napady padaczkowe obecnie lub w przeszłości</li> </ul>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> <li><math>\geq 2</math> miesiące (60-74 dni)</li> </ul>	-
[REDACTED]	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>terapia immunosupresyjna</li> <li>wcześniejsze przetoczenie krwi lub produktów krwiopochodnych</li> <li>jakiegokolwiek szczepienie w okresie 4 tygodni poprzedzających pierwszą wizytę kontrolną lub następujących po podaniu szczepienia analizowanego w badaniu</li> </ul>

	Włączenie	Wykluczenie
		(wyjątek: szczepionki BCG i przeciw HBV, które mogły być podawane w okresie 8 dni od badanego szczepienia)
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepienie przeciw błonicy, krztuścowi, tężcowi, <i>poliomyelitis</i> i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b</li> </ul>
	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki</li> <li>• trombocytopenia lub zaburzenia krzepności krwi będące przeciwwskazaniem do domięśniowego podawania szczepionki</li> <li>• gorączka lub ostra (<i>acute</i>) choroba w dniu włączenia</li> </ul>

Do szczepienia uzupełniającego dopuszczano dzieci, które ukończyły pełny cykl szczepienia pierwotnego oraz były w stanie spełnić procedury protokołu szczepienia uzupełniającego.

### 1.5.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

W badaniu podano, że nie stwierdzono istotnych różnic między analizowanymi grupami pod względem wyjściowych charakterystyk demograficznych i klinicznych. Mediana wieku włączonych dzieci wynosiła 2,2 miesiąca, a mediana masy ciała 5,5 kg. Odsetek chłopców w poszczególnych grupach mieścił się w zakresie od 49,6% do 56,1%. W badaniu nie podano szczegółowych charakterystyk dla poszczególnych grup.

Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna dzieci w badaniu

Charakterystyka wyjściowa	Populacja dzieci włączonych do badania
Mediana wieku [miesiące]	2,2
Mediana masy ciała [kg]	5,5
Odsetek chłopców [%]	49,6-56,1% w zależności od grupy szczepienia

### 1.5.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

W analizowanych badaniach interwencją stanowiła szczepionka wysokoskojarzona Pentaxim w dwóch schematach podawania: w 2., 3. i 4. miesiącu życia lub 3., 4. i 5. miesiącu życia. Szczepionka zawierała antygeny przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (postać bezkomórkowa), *poliomyelitis* oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b. Szczepionkę podawano domięśniowo w górną, przednio-boczną, zewnętrzną część prawego uda. W badaniu, zgodnie

z Charakterystyką Produktu Leczniczego Pentaxim (██████████), przygotowanie szczepionki wysokoskojarzonej bezpośrednio przed podaniem dzieciom polegało na wstrzyknięciu zawiesiny szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi i *poliomyelitis* (DTaP-IPV) do fiolki zawierającej w postaci proszku polisacharyd *Haemophilus influenzae* typ b skoniugowany z toksoidem tężcowym (PRP~T).

W grupie kontrolnej stosowano trzy odrębne szczepionki: szczepionkę przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTaP), szczepionkę przeciw *poliomyelitis* (IPV, Imovax) oraz szczepionkę przeciw inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (PRP~T, ActHIB). Szczepionki podawano dzieciom w 3., 4. i 5. miesiącu życia domięśniowo – DTaP w miesiąc naramienny, zaś IPV i PRP~T w miesiąc udowy.

Podczas szczepienia uzupełniającego dzieci otrzymywały te same szczepionki, które wykorzystano przy szczepieniu pierwotnym. Szczepienie uzupełniające (*booster*) wykonywano w 18.-20. miesiącu życia.

Szczegółowy skład i schemat podawania wykorzystywanych szczepionek przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Opis interwencji stosowanych w badaniu ██████████.

	Pentaxim 2-3-4	Pentaxim 3-4-5	Grupa kontrolna
	<b>szczepienie pierwotne</b>		
rodzaj szczepionki	<b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentaxim):</b> ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włókienkowej (FHA), 40 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D <sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP~T)	<b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentaxim):</b> ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włókienkowej (FHA), 40 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D <sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP~T)	<b>DTaP:</b> ≥ 30 IU toksoidu błoniczego, ≥ 40 IU toksoidu tężcowego, ≥ 4,0 IU toksoidu krztuścowego + <b>IPV (Imovax):</b> 40 jednostek antygeny D typu 1, 8 jednostek antygeny D typu 2, 32 jednostki antygeny D typu 3 + <b>PRP~T (ActHIB):</b> 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b
miejsce podania	domięśniowo w górną, przednio-boczną, zewnętrzną część prawego uda	domięśniowo w górną, przednio-boczną, zewnętrzną część prawego uda	<b>DTaP:</b> domięśniowo w górną część mięśnia naramiennego <b>IPV:</b> domięśniowo w przednio-boczną, górną część prawego uda <b>PRP~T:</b> domięśniowo w przednio-boczną, górną część lewego uda
czas podania	2., 3. i 4. miesiąc życia	3., 4. i 5. miesiąc życia	3., 4. i 5. miesiąc życia



	Pentaxim 2-3-4	Pentaxim 3-4-5	Grupa kontrolna
	szczepienie uzupełniające ( ██████████ )		
rodzaj szczepionki	<p><b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentaxim):</b>            ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D),            ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T),            25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygeny D<sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygeny D<sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D<sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP)</p>	<p><b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentaxim):</b>            ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D),            ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T),            25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygeny D<sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygeny D<sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D<sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP)</p>	<p><b>DTaP:</b>            ≥ 30 IU toksoidu błoniczego, ≥ 40 IU toksoidu tężcowego, ≥ 4,0 IU toksoidu krztuścowego            +  <b>IPV (Imovax):</b>            40 jednostek antygeny D typu 1, 8 jednostek antygeny D typu 2, 32 jednostki antygeny D typu 3            +  <b>PRP~T (ActHIB):</b>            10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b</p>
miejsce podania	domięśniowo w górną, przednio-boczną część prawego uda	domięśniowo w górną, przednio-boczną część prawego uda	<p><b>DTaP:</b> domięśniowo w mięsień naramienny  <b>IPV:</b> domięśniowo w przednio-boczną, górną część prawego uda  <b>PRP~T:</b> domięśniowo w przednio-boczną, górną część lewego uda</p>
czas podania	18-20. miesiąc życia	18-20. miesiąc życia	18-20. miesiąc życia

#### 1.5.4. Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną w próbie [REDACTED] oceniano na podstawie przeprowadzonych badań serologicznych. W ocenie szczepienia pierwotnego próbki krwi pobierano od dzieci przed pierwszą i miesiąc po trzeciej dawce szczepienia, zaś części badania dotyczącej szczepienia uzupełniającego przed i miesiąc po wykonaniu szczepienia uzupełniającego. Miano przeciwciał anty-D, anty-T, anty-PRP, anty-FHA oznaczano wykorzystując test immunoenzymatyczny ELISA, zaś miano przeciwciał anty-*poliomyelitis* typ 1, 2 i 3 z wykorzystaniem mikroneutralizacji. Personel laboratorium był zaślepiony pod względem przynależności dzieci do danej grupy badania. Wyniki odnośnie szczepienia pierwotnego, przedstawione w podrozdziałach poniżej, dotyczą populacji *per-protocol*. Dla szczepienia pierwotnego obejmowała ona dzieci poddane randomizacji, które otrzymały co najmniej pierwszą dawkę szczepienia i wobec których nie stwierdzono odstępstw od protokołu badania. W części badania dotyczącej szczepienia uzupełniającego populację *per-protocol* stanowiły dzieci, które ukończyły pełny cykl szczepienia pierwotnego, otrzymały szczepienie uzupełniające i nie stwierdzono w ich przypadku złamania protokołu badania.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

##### 1.5.4.1. Szczepienie pierwotne

###### 1.5.4.1.1. Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje na temat wskaźnika seroprotekcji i serokonwersji w okresie miesiąca po 3 dawkach szczepień pierwotnych. Seroprotekcję (ochronny poziom) zdefiniowano jako stężenie przeciwciał anty-D  $\geq 0,01$  IU/ml, anty-T  $\geq 0,01$  IU/ml, anty-*poliomyelitis*  $\geq 8$  (1/dil) oraz anty-PRP  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/ml}$  i  $\geq 1,0$   $\mu\text{g/ml}$ . Z kolei serokonwersję określano co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA po zaszczepieniu pierwotnym.

Tabela 11. Wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji, szczepienie pierwotne; badanie ██████████

Rodzaj antygeny	Historyczna grupa referencyjna*	Pentaxim 2-3-4	Pentaxim 3-4-5	Grupa kontrolna	RD;	RD;
					Pentaxim 2-3-4 vs grupa kontrolna <sup>#</sup>	Pentaxim 3-4-5 vs grupa kontrolna <sup>#</sup>
% (95% CI)						
anty-D ≥ 0,01 [IU/ml]	100,0 (95,9; 100,0)	100,0 (98,6; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	0,00 (-1,49; 1,63)	0,00 (-1,65; 1,63)
anty-T ≥ 0,01 [IU/ml]	100,0 (95,9; 100,0)	100,0 (98,6; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	0,00 (-1,49; 1,63)	0,00 (-1,65; 1,63)
anty-polio typ 1 ≥ 8 [1/dil]	97,0 (91,5; 99,4)	100,0 (98,6; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	0,00 (-1,49; 1,63)	0,00 (-1,66; 1,63)
anty-polio typ 2 ≥ 8 [1/dil]	100,0 (96,4; 100,0)	100,0 (98,6; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	99,6 (97,6; 100,0)	0,43 (-1,10; 2,40)	0,43 (-1,27; 2,40)
anty-polio typ 3 ≥ 8 [1/dil]	99,0 (94,6; 100,0)	100,0 (98,6; 100,0)	99,6 (97,6; 100,0)	99,6 (97,6; 100,0)	0,43 (-1,10; 2,40)	-0,01 (-2,95; 1,99)
anty-PRP ≥ 0,15 [µg/ml]	98,0 (93,0; 99,8)	97,6 (94,9; 99,1)	99,1 (96,9; 99,9)	100,0 (98,4; 100,0)	-2,36 (-5,06; -0,29)	-0,88 (-3,14; 0,87)
anty-PRP ≥ 1,0 [µg/ml]	bd.	92,1 (bd.)	95,6 (bd.)	99,6 (bd.)	-5,83 <sup>█</sup> (-8,11; -3,54)	
≥ 4-krotny wzrost miana anty-PT [EU/ml]	89,6 (81,7; 94,9)	100,0 (98,5; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	97,4 (94,4; 99,0)	2,62 (0,56; 5,60)	2,62 (0,44; 5,60)
≥ 4-krotny wzrost miana anty-FHA [EU/ml]	89,5 (81,5; 94,8)	98,0 (95,4; 99,4)	99,6 (97,6; 100,0)	89,1 (84,3; 92,8)	8,93 (4,66; 13,77)	10,48 (6,52; 15,19)

Zarówno wskaźnik seroprotekcji, jak i serokonwersji, we wszystkich grupach analizowanych w badaniu osiągnął wysoki poziom (odpowiednio ≥ 97,6% i ≥ 89,1%). Równoważność (*non-inferiority*) szczepionki wysokoskojarzonej względem szczepionek podawanych oddzielnie stwierdzono dla wszystkich analizowanych antygenów.

**Błonica i tężec.** Wszystkie dzieci wytworzyły ochronne stężenie przeciwciał (seroprotekcję) odnośnie błonicy i tężca bez względu na schemat szczepienia.

**Krztusiec.** Ocenie poddano serokonwersję (co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał) w przypadku 2 bezkomórkowych składników krztuśca (toksoid krztuścowy PT, hemaglutynina włókienkowa FHA). Odsetek dzieci, u których została osiągnięta serokonwersja w odniesieniu do PT był bardzo wysoki i podobny między grupami: 100%, 100% i 97,4%, odpowiednio Pentaxim 2-3-4, Pentaxim 3-4-5 i grupa kontrolna. W przypadku serokonwersji dla FHA stwierdzono, że była ona większa w obu

grupach Pentaximu w porównaniu do grupy dzieci otrzymujących szczepionki oddzielnie: 98,0-99,6% vs 89,1%. Wyniki podane przez autorów wskazują na istotnie wyższą skuteczność szczepionki Pentaxim (w obu schematach niezależnie) odnośnie grupy kontrolnej.

**Poliomyelitis.** Wszystkie dzieci uzyskały seroprotekcję odnośnie *poliomyelitis* typ 1 bez względu na schemat szczepienia. Ponadto w grupie dzieci otrzymujących Pentaxim 2-3-4 wszystkie osiągnęły seroprotekcję względem *poliomyelitis* typ 2 i *poliomyelitis* typ 3. Podobnie, wszystkie dzieci w grupie Pentaxim 3-4-5 wytworzyły ochronne stężenie przeciwciał przeciw *poliomyelitis* typ 2. Prawdopodobieństwo wystąpienia seroprotekcji było ogólnie wysokie (co najmniej 99,6%), i wyższe lub równe w grupach szczepienia skojarzonego w porównaniu do grupy kontrolnej, ale różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

**Haemophilus influenzae typ b.** 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 wywołuje odpowiedź immunologiczną i produkcję przeciwciał anty-PRP u ludzi. Jednakże, jak dla wszystkich antygenów polisacharydowych, odpowiedź immunologiczna jest grasiczoniezależna, charakteryzująca się niską immunogennością u niemowląt i brakiem pamięci immunologicznej poniżej 15. miesiąca życia (*ChPL Pentaxim 2012*). Seroprotekcja (stężenie anty-PRP  $\geq 0,15$  [ $\mu\text{g/ml}$ ]) były obserwowane u 97,6% i 99,1% dzieci w grupach Pentaximu i wszystkich w grupie kontrolnej. Obserwowane różnice nie osiągnęły progu *non-inferiority*. Autorzy podali także odsetki ze stężeniem anty-PRP  $\geq 0,1$   $\mu\text{g/ml}$ , które wyniosły odpowiednio 92,1%, 95,6% i 99,6%, nie podali jednak oceny istotności tych różnic, ocena własna wskazuje na brak różnic w analizie *non-inferiority*.

W badaniu podano, że obie grupy szczepionki wysokoskojarzonej były równoważne z historyczną grupą referencyjną pod względem seroprotekcji wobec każdego antygenu. Stwierdzono także, że wskaźnik seroprotekcji u dzieci, które otrzymały Pentaxim 2-3-4 lub Pentaxim 3-4-5, był większy niż w historycznej grupie referencyjnej, odpowiednio 98,0%, 99,6% vs 89,5%. Autorzy zaznaczyli także, że wyniki były podobne w przypadku uwzględnienia pełnej populacji, jak i w populacji *per-protocol*.

#### 1.5.4.1.2. Miano przeciwciał

Dane z badania [REDACTED] na temat średniego geometrycznego miana przeciwciał przed i po podaniu pierwotnego szczepienia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Miano przeciwciał – średnia geometryczna przed (pre) i po (post) szczepieniu pierwotnym; badanie ██████████.

Rodzaj antygeny	Pentaxim 2-3-4		Pentaxim 3-4-5		Grupa kontrolna	
	pre	post	pre	post	pre	post
<b>Miano przeciwciał, średnia geometryczna (95% CI)</b>						
anty-D [IU/ml]	0,010 (0,010; 0,012)	0,431 (0,405; 0,459)	0,010 (0,009; 0,011)	0,516 (0,489; 0,544)	0,011 (0,010; 0,012)	0,410 (0,390; 0,430)
anty-T [IU/ml]	0,02 (0,02; 0,02)	2,88 (2,79; 2,98)	0,02 (0,02; 0,02)	3,02 (2,92; 3,12)	0,02 (0,02; 0,02)	3,05 (2,94; 3,16)
anty-PRP [µg/ml]	0,06 (0,05; 0,07)	4,31 (3,71; 5,02)	0,05 (0,05; 0,06)	6,32 (5,52; 7,23)	0,06 (0,05; 0,07)	12,61 (11,21; 14,18)
anty-polio typ 1 [1/dil]	7,7 (6,7; 8,8)	322,5 (281,1; 369,9)	8,1 (7,0; 9,5)	299,2 (258,9; 345,9)	6,9 (6,1; 7,8)	130,1 (116,9; 144,8)
anty-polio typ 2 [1/dil]	6,1 (5,5; 6,7)	166,3 (144,7; 191,0)	6,6 (5,8; 7,6)	160,1 (138,2; 185,5)	5,7 (5,3; 6,2)	78,8 (69,8; 88,9)
anty-polio typ 3 [1/dil]	4,9 (4,5; 5,3)	587,5 (506,8; 681,0)	5,1 (4,7; 5,5)	525,5 (451,8; 611,2)	4,5 (4,2; 4,7)	222,6 (195,7; 253,1)
anty-PT [EU/ml]	1,9 (1,7; 2,0)	98,4 (93,7; 103,4)	1,9 (1,7; 2,0)	101,5 (96,3; 107,0)	1,8 (1,6; 1,9)	37,4 (34,9; 40,1)
anty-FHA [EU/ml]	3,7 (3,4; 4,1)	92,9 (87,8; 98,3)	4,0 (3,6; 4,3)	103,6 (97,9; 109,5)	3,8 (3,5; 4,1)	47,1 (44,0; 50,4)

Wyjściowe średnie geometryczne miano wszystkich analizowanych przeciwciał było podobne w wyróżnionych w badaniu grupach. Po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego w każdej z grup zaobserwowano duży wzrost średniego geometrycznego miana w odpowiedzi na każdy antygen stosowanych szczepionek.

#### 1.5.4.2. Szczepienie uzupełniające

##### 1.5.4.2.1. Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji

Poniższa tabela przedstawia odsetki dzieci, u których miesiąc po szczepieniu uzupełniającym stwierdzono seroprotekcję i serokonwersję. Za skuteczną ochronę uznano następujące stężenia przeciwciał: anty-D  $\geq 0,01$  IU/ml, anty-T  $\geq 0,01$  IU/ml, anty-PRP  $\geq 0,15$  µg/ml i  $\geq 1,0$  µg/ml, anty-*poliomyelitis*  $\geq 8$  (1/dil). Serokonwersję zdefiniowano natomiast jako  $\geq 4$ -krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA po zaszczepieniu.

Tabela 13. Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji przed (*pre*) i po (*post*) szczepieniu uzupełniającym; badanie ██████████

Rodzaj antygeny	Pentaxim 2-3-4		Pentaxim 3-4-5		Grupa kontrolna		RD Pentaxim vs kontrola*
	<i>pre</i>	<i>post</i>	<i>pre</i>	<i>post</i>	<i>pre</i>	<i>post</i>	
% (95% CI)							
anty-D ≥ 0,01 [IU/ml]	100,0 (98,5; 100,0)	100,0 (98,5; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	NS
anty-D ≥ 0,10 [IU/ml]	65,6 (59,4; 71,5)	100,0 (98,5; 100,0)	77,8 (71,9; 83,0)	100,0 (98,4; 100,0)	71,5 (67,2; 75,5)	100,0 (99,2; 100,0)	NS
anty-T ≥ 0,01 [IU/ml]	100,0 (98,5; 100,0)	100,0 (98,5; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	NS
anty-T ≥ 0,10 [IU/ml]	99,6 (97,8; 100,0)	100,0 (98,5; 100,0)	99,6 (97,6; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	99,6 (98,5; 99,9)	100,0 (99,2; 100,0)	NS
anty-polio typ 1 ≥ 8 [1/dil]	94,0 (90,3; 96,6)	100,0 (98,5; 100,0)	93,9 (90,0; 96,6)	100,0 (98,4; 100,0)	94,2 (90,4; 96,9)	100,0 (98,4; 100,0)	NS
anty-polio typ 2 ≥ 8 [1/dil]	88,4 (83,8; 92,1)	100,0 (98,5; 100,0)	89,5 (84,8; 93,2)	100,0 (98,4; 100,0)	96,5 (93,1; 98,5)	100,0 (98,4; 100,0)	NS
anty-polio typ 3 ≥ 8 [1/dil]	87,6 (82,9; 91,4)	100,0 (98,5; 100,0)	89,1 (84,3; 92,8)	100,0 (98,4; 100,0)	89,8 (85,1; 93,4)	100,0 (98,4; 100,0)	NS
anty-PRP ≥ 0,15 [µg/ml]	99,6 (97,8; 100,0)	100,0 (98,5; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	100,0 (98,4; 100,0)	NS
anty-PRP ≥ 1,0 [µg/ml]	74,0 (68,1; 79,3)	100,0 (98,5; 100,0)	74,8 (68,7; 80,3)	100,0 (98,4; 100,0)	74,4 (70,2; 78,2)	100,0 (99,2; 100,0)	NS
≥ 4-krotny wzrost miana anty-PT [EU/ml]	ND	97,6 (93,8; 98,6)	ND	95,2 (90,0; 96,6)	ND	80,4 (73,4; 84,4)	15,86 (10,46; 21,26)
≥ 4-krotny wzrost miana anty-FHA [EU/ml]	ND	89,9 (84,7; 92,8)	ND	85,5 (79,0; 88,8)	ND	92,4 (86,7; 94,5)	-4,75 (-9,26; -0,25)

Miesiąc po wykonaniu szczepienia uzupełniającego we wszystkich analizowanych grupach u wszystkich dzieci stwierdzono poziom analizowanych przeciwciał, który wskazywał na osiągnięcie przez nich seroprotekcji. W żadnym przypadku po szczepieniu uzupełniającym nie został przekroczony próg *non-inferiority* dla Pentaximu w porównaniu z grupą kontrolną.

**Błonica, tężec.** U wszystkich dzieci w 3 grupach występowało stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,01$  IU/ml) zarówno po około roku od szczepienia pierwotnego jak i po szczepieniu uzupełniającym. Podobnie, próg  $\geq 0,10$  IU/ml osiągnęły wszystkie dzieci po szczepieniu uzupełniającym.

**Krztusiec.** Autorzy badania dodatkowo podali, że wykrywalne stężenie ( $\geq 5$  EU/ml) przeciwciał anty-PT i anty-FHA stwierdzono u większego odsetka dzieci zaszczepionych Pentaximem 2-3-4 oraz Pentaximem 3-4-5 w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej, odpowiednio 96,8% i 86,0% oraz 97,8% i 90,9% vs 87,2% i 52,0%. Wskaźnik odpowiedzi na szczepienie względem antygeny PT wynosił 97,6% w grupie Pentaximu 2-3-4 i 95,2% w grupie Pentaximu 3-4-5 – był on istotnie wyższy niż po zastosowaniu dawki przypominającej szczepionek z grupy kontrolnej (80,4%). W przypadku oceny serokonwersji względem FHA był on podobny w analizowanych grupach i wynosił 89,9%, 85,5% i 92,4%, próg *non-inferiority* nie został przekroczony.

**Poliomyelitis.** Odsetek dzieci ze stężeniem przeciwciał anty-polio (1, 2 lub 3)  $\geq 8$  (1/dil) w rok po szczepieniu podstawowym wynosił odpowiednio co najmniej 87,6%, 89,1% i 89,8% w poszczególnych grupach. Po szczepieniu uzupełniającym seroprotekcję przeciw każdemu z antygenów polio stwierdzono we wszystkich grupach.

***Haemophilus influenzae* typ b.** Po około roku od ostatniej, trzeciej dawki szczepienia pierwotnego, utrzymanie poziomu przeciwciał anty-PRP  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/ml}$  zaobserwowano u co najmniej 99,6% dzieci w każdym z analizowanych schematów szczepienia. Po szczepieniu uzupełniającym we wszystkich grupach stwierdzono seroprotekcję na poziomie  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/ml}$  i  $\geq 1,0$   $\mu\text{g/ml}$ .

#### 1.5.4.2.2. Miano przeciwciał

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące średniego geometrycznego miana przeciwciał w okresie około roku po wykonaniu szczepienia pierwotnego, przed szczepieniem uzupełniającym oraz po jego podaniu.

Tabela 14. Miano przeciwciał – średnia geometryczna przed (*pre*) i po (*post*) szczepieniu uzupełniającym; badanie ██████████

Rodzaj antygeny	Pentaxim 2-3-4		Pentaxim 3-4-5		Grupa kontrolna	
	<i>pre</i>	<i>post</i>	<i>pre</i>	<i>post</i>	<i>pre</i>	<i>post</i>
<b>Miano przeciwciał, średnia geometryczna (95% CI)</b>						
anty-D [IU/ml]	0,122 (0,115; 0,129)	1,399 (1,291; 1,516)	0,137 (0,128; 0,147)	1,583 (1,459; 1,719)	0,106 (0,100; 0,112)	1,047 (0,970; 1,130)
anty-T [IU/ml]	0,49 (0,46; 0,53)	6,19 (5,82; 6,57)	0,54 (0,50; 0,58)	6,13 (5,79; 6,49)	0,64 (0,60; 0,68)	5,63 (5,35; 5,92)
anty-PRP	53,2	2405,7	59,0	2365,3	55,6	2241,3

Rodzaj antygeny	Pentaxim 2-3-4		Pentaxim 3-4-5		Grupa kontrolna	
	<i>pre</i>	<i>post</i>	<i>pre</i>	<i>post</i>	<i>pre</i>	<i>post</i>
[µg/ml]	(45,2; 62,7)	(2142,8; 2701,0)	(49,7; 70,2)	(2114,5; 2645,8)	(47,5; 65,1)	(1993,5; 2519,9)
anty-polio typ 1 [1/dil]	52,2 (42,5; 64,1)	1688,3 (1498,6; 1920,1)	62,2 (49,2; 78,5)	1566,0 (1395,5; 1757,3)	73,4 (59,6; 90,4)	1286,0 (1151,7; 1435,9)
anty-polio typ 2 [1/dil]	68,3 (55,2; 84,4)	4223,4 (3713,9; 4802,8)	68,0 (54,0; 85,7)	4048,9 (3539,1; 4632,0)	62,2 (50,1; 77,2)	3970,8 (3512,7; 4488,7)
anty-polio typ 3 [1/dil]	2,18 (1,86; 2,55)	61,81 (54,35; 70,29)	2,65 (2,26; 3,11)	81,86 (71,82; 93,30)	3,76 (3,18; 4,44)	109,33 (94,71; 126,22)
anty-PT [EU/ml]	13,6 (12,6; 14,6)	194,4 (182,8; 206,8)	14,9 (13,8; 16,1)	198,1 (185,4; 211,6)	7,5 (7,0; 8,1)	51,9 (47,8; 56,2)
anty-FHA [EU/ml]	12,0 (10,7; 13,3)	131,5 (124,0; 139,5)	14,2 (12,7; 15,9)	137,9 (130,0; 146,3)	5,2 (4,6; 5,8)	68,7 (64,1; 73,6)

Miesiąc po podaniu szczepienia uzupełniającego stwierdzono znaczny wzrost średnich geometrycznych mian poszczególnych przeciwciał w każdej z analizowanych grup. W większości przypadków nie odnotowano różnic między analizowanymi grupami – jedynie w przypadku miana anty-D autorzy badania podali, że było ono nieznacznie większe w grupie Pentaximu 2-3-4 i Pentaximu 3-4-5 w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 1,399 IU/ml i 1583 IU/ml vs 1047 IU/ml.



### 1.5.5. Bezpieczeństwo

W badaniu [REDACTED] po podaniu szczepionki dzieci były obserwowane przez 30 minut pod kątem bezpośrednich (*immediate*) działań niepożądanych. Rodzice odnotowywali wystąpienie, czas trwania i ciężkość uprzednio wytypowanych (*solicited adverse events*; miejscowe – tkliwość, rumień i obrzęk, ogólne – gorączka [temperatura mierzona pod pachą  $\geq 37^{\circ}\text{C}$ ], wymioty, nasilona płacliwość, senność, utrata apetytu i drażliwość) w okresie 7 dni po zaszczepieniu. Odnotowywano także dowolne działania niepożądane (*unsolicited adverse events*) w okresie 30 dni po wykonaniu szczepienia. Poważne (*serious*) działania niepożądane były rejestrowane w całym okresie badania.

Ocenę bezpieczeństwa pierwotnego szczepienia przeprowadzono w populacji dzieci poddanych randomizacji, które otrzymały co najmniej pierwszą dawkę badanych szczepionek.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

#### 1.5.5.1. Szczepienie pierwotne

##### 1.5.5.1.1. Działania niepożądane w okresie 7 dni od szczepienia

Tabele poniżej przedstawiają liczbę i odsetek iniekcji, po których stwierdzono poszczególne ogólne (*systemic*) lub występujące w miejscu podania szczepionki działania niepożądane, uprzednio wytypowane, odnotowane w dzienniczkach oceny bezpieczeństwa w okresie 7 dni po każdym zaszczepieniu (*solicited adverse events*). Przeprowadzenie porównania między grupami nie było możliwe w przypadku działań niepożądanych w miejscu iniekcji, gdyż częstość tych działań w grupie kontrolnej przedstawiono oddzielnie dla każdej z podawanych szczepionek (dla każdej iniekcji).

Tabela 15. Miejscowe działania niepożądane w przeliczeniu na łączną liczbę iniekcji szczepienia pierwotnego; badanie ██████████.

Działanie niepożądane	Pentaxim 2-3-4 (N = 777)	Pentaxim 3-4-5 (N = 721)	Grupa kontrolna (N = 718)			██████████
	DTaP-IPV//PRP~T	DTaP	PRP~T	IPV	██████████	
	n (%)					
łącznie	274 (35,3%)	244 (33,8%)	209 (29,1%)	210 (29,2%)	215 (29,9%)	██████████
tkliwość	205 (26,4%)	180 (25,0%)	185 (25,8%)	188 (26,2%)	199 (27,7%)	██████████
rumień	162 (20,8%)	143 (19,8%)	64 (8,9%)	62 (8,6%)	59 (8,2%)	██████████
obrzęk	106 (13,6%)	86 (11,9%)	31 (4,3%)	26 (3,6%)	25 (3,5%)	██████████

W próbie ██████████ podano, że szczepionki były dobrze tolerowane. Najczęstszym działaniem niepożądanym w miejscu iniekcji była tkliwość, która występowała w przypadku 25,0-27,7% iniekcji. Rumień i obrzęk były częstsze podczas stosowania Pentaximu 2-3-4 i Pentaximu 3-4-5 niż w przypadku szczepionek pojedynczych (DTaP + PRP~T + IPV), odpowiednio: 20,8% i 19,8% vs 8,9%, 8,6% i 8,2% oraz 13,6% i 11,9% vs 4,3%, 3,6% i 3,5%. Obliczenia te dotyczą jednak poszczególnych iniekcji, należy pamiętać, że dzieci w grupie Pentaximu otrzymywały jedną iniekcję, natomiast w grupie kontrolnej 3 iniekcje w różne kończyny i łączna liczba zdarzeń była większa w kontroli.

Tabela 16. Ogólne działania niepożądane w przeliczeniu na łączną liczbę iniekcji szczepienia pierwotnego; badanie ██████████.

Działanie niepożądane	Pentaxim 2-3-4 (N = 777)	Pentaxim 3-4-5 (N = 721)	██████████	Grupa kontrolna (N = 718)			██████████
	DTaP-IPV//PRP~T	DTaP	██████████	DTaP	PRP~T	IPV	██████████
	n (%)						
łącznie	409 (52,6%)	370 (51,2%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
gorączka	223 (28,7%)	233 (32,3%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
wymioty	185 (23,8%)	121 (16,8%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
nasilona płaczliwość	163 (21,0%)	153 (21,2%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
senność	115 (14,8%)	98 (13,6%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
utrata apetytu	117 (15,1%)	124 (17,2%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
drażliwość	127 (16,3%)	118 (16,4%)	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Co najmniej jedno ogólne działanie niepożądane zaobserwowano po około połowie wykonanych iniekcji w każdej z grup szczepionek. W przypadku większości AEs tego typu nie stwierdzono istotnych różnic między Pentaximem a grupą kontrolną. Jedynie ryzyko wymiotów było znamienne, o 25% większe po zastosowaniu Pentaximu w porównaniu do grupy kontrolnej, [REDACTED]. Odmienne, dla nasilonej płaczliwości, ryzyko występowania było istotnie, o około 25% mniejsze po podaniu Pentaximu niż w grupie kontrolnej, [REDACTED].

Na podstawie obliczeń przeprowadzonych przez autorów niniejszego raportu można stwierdzić, że nie ma istotnych różnic między analizowanymi schematami (2-3-4 vs 3-4-5) stosowania szczepionki pięcioskładnikowej w ryzyku wystąpienia większości ogólnych działań niepożądanych. Tylko częstość wymiotów była większa u dzieci zaszczepionych Pentaximem 2-3-4 w porównaniu do dzieci przyjmujących Pentaxim 3-4-5, [REDACTED]. Zatem obserwowane różnice w przypadku grupy Pentaxim 2-3-4 vs kontrola (3-4-5) odnośnie wymiotów mogą wynikać ze szczepienia we wcześniejszym okresie życia.

Ponadto zaznaczono, że AEs były przyczyną wycofania z badania 3 dzieci (w trakcie pierwotnego szczepienia): 2 otrzymujących Pentaxim 2-3-4 (jedno wycofano z powodu drażliwości po pierwszej dawce szczepienia pierwotnego, drugie z wrodzoną wadą serca) i 1 dziecka z grupy kontrolnej (gorączka w stopniu ciężkim).

#### 1.5.5.1.2. Ciężkie (*severe*) działania niepożądane w okresie 7 dni od szczepienia

Liczbę i odsetek dawek, po których wystąpiły ciężkie działania niepożądane (miejscowe lub ogólne), uprzednio wytypowane, odnotowane w okresie 7 dni po każdym zaszczepieniu (*solicited adverse events*), zamieszczono w tabeli poniżej. Wyniki znamienne statystycznie oznaczono pogrubioną czcionką. Przeprowadzenie porównania między grupami nie było możliwe w przypadku miejscowych działań niepożądanych, gdyż częstość tych działań w grupie kontrolnej przedstawiono oddzielnie dla każdej z podawanych szczepionek (dla każdej iniekcji).

Tabela 17. Ciężkie (severe) miejscowe działania niepożądane w przeliczeniu na łączną liczbę iniekcji szczepienia pierwotnego; badanie ██████████

Działanie niepożądane	Pentaxim 2-3-4 (N = 777)	Pentaxim 3-4-5 (N = 721)	Grupa kontrolna (N = 718)			██████████
	DTaP-IPV//PRP~T	DTaP	PRP~T	IPV	██████████	
	n (%)					
łącznie	9 (1,2%)	7 (1,0%)	2 (0,3%)	3 (0,4%)	2 (0,3%)	█
tkliwość <sup>§</sup>	1 (0,1%)	0 (0,0%)	2 (0,3%)	2 (0,3%)	2 (0,3%)	█
rumień (> 3 cm)	3 (0,4%)	7 (1,0%)	0 (0,0%)	2 (0,3%)	0 (0,0%)	█
obrzęk (> 3 cm)	7 (0,9%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	█

Tabela 18. Ciężkie (severe) ogólne działania niepożądane w przeliczeniu na łączną liczbę iniekcji szczepienia pierwotnego; badanie ██████████

Działanie niepożądane	Pentaxim 2-3-4 (N = 777)	Pentaxim 3-4-5 (N = 721)	██████████	Grupa kontrolna (N = 718)			██████████
	DTaP-IPV//PRP~T	DTaP	PRP~T	IPV	██████████		
	n (%)						
łącznie	14 (1,8%)	6 (0,8%)	██████████	17 (2,4%)	██████████	██████████	
gorączka (> 39°C pod pachą)	2 (0,3%)	4 (0,6%)	██████████	6 (0,8%)	██████████	██████████	
wymioty <sup>§</sup>	0 (0,0%)	0 (0,0%)	██████████	0 (0,0%)	██████████	█	
nasiloną płaczliwość (przez > 3 godziny)	3 (0,4%)	0 (0,0%)	██████████	3 (0,4%)	██████████	██████████	
senność <sup>^</sup>	2 (0,3%)	1 (0,1%)	██████████	1 (0,1%)	██████████	██████████	
utrata apetytu <sup>&amp;</sup>	4 (0,5%)	0 (0,0%)	██████████	1 (0,1%)	██████████	██████████	
drażliwość (nieutulony płacz, z ang. <i>inconsolable</i> )	4 (0,5%)	1 (0,1%)	██████████	8 (1,1%)	██████████	██████████	

Zarówno ogólne, jak i miejscowe, ciężkie działania niepożądane występowały bardzo rzadko, odpowiednio w przypadku 0,3-1,2% i 0,8-2,4% iniekcji szczepienia pierwotnego. Nie stwierdzono znamiennych różnic w częstości występowania większości ciężkich działań niepożądanych. Jedynie ryzyko wystąpienia drażliwości było istotnie, o 70% mniejsze podczas szczepienia Pentaximem w porów-

naniu do podawania kilku szczepionek oddzielnie, [REDACTED]

### 1.5.5.1.3. Poważne (*serious*) działania niepożądane

W tabeli poniżej zamieszczono dane dotyczące częstości występowania poważnych działań niepożądanych (SAEs, z ang. *Serious Adverse Events*) w trakcie szczepienia pierwotnego w badaniu [REDACTED].

Tabela 19. Poważne działania niepożądane po podaniu szczepienia pierwotnego; badanie [REDACTED].

Pentaxim 2-3-4 (N = 264)	Pentaxim 3-4-5 (N = 243)	Pentaxim łącznie (N = 507)	Grupa kontrolna (N = 244)	[REDACTED]
DTaP-IPV//PRP~T			DTaP + PRP~T + IPV	[REDACTED]
n (%)				
6* (2,3%)	7* (2,9%)	13 (2,6%)*	3* (1,2%)	[REDACTED]

Poważne działania niepożądane występowały u 2,3% dzieci w grupie Pentaximu 2-3-4, u 2,9% w grupie Pentaximu 3-4-5 i u 1,2% w grupie kontrolnej; różnica między grupami z Pentaximem (łącznie) a grupą kontrolną nie była znamienna. Najczęściej obserwowano zapalenie płuc i odoskrzelowe zapalenie płuc. Dwa z poważnych działań niepożądanych, infekcje górnych dróg oddechowych, uznane zostały przez badaczy za prawdopodobnie związane z prowadzonym szczepieniem – w ocenie sponsora jednak ich kliniczna manifestacja odpowiadała bardziej przypadkowym, współtowarzyszącym infekcjom dróg oddechowych.

### 1.5.5.1.4. Dowolne działania niepożądane występujące w okresie 30 dni od szczepienia

W próbie [REDACTED] opiekunowie dzieci zgłaszali dowolne działania niepożądane zaobserwowane w okresie 30 dni od każdego szczepienia (*unsolicited adverse events*). Do najczęstszych ogólnych działań niepożądanych tego typu należały zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, gorączka, biegunka, kaszel i zapalenie jelit, które występowały u 46,0-57,4% zaszczepionych dzieci. W przypadku 0,4% dzieci w grupie Pentaxim 2-3-4, 2,9% w grupie Pentaxim 3-4-5 i 2,1% w grupie kontrolnej raportowano ogólne AEs, które zostały uznane przez badacza za związane z podawaną szczepionką. Miejscowe działania niepożądane występowały u odpowiednio 0,8%, 2,1% i 0,4% zaszczepionych dzieci, najczęściej obserwowano stwardnienie skóry.

W żadnym z powyższych przypadków obserwowane różnice między Pentaximem łącznie a grupą kontrolną nie były istotne statystycznie – szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Działania niepożądane zgłaszane w okresie 30 dni od każdego szczepienia pierwotnego; badanie ██████

Działanie niepożądane	Pentaxim 2-3-4 (N = 264)	Pentaxim 3-4-5 (N = 243)	Pentaxim łącznie (N = 507)	Grupa kontrolna (N = 244)	██████
	DTaP-IPV//PRP~T			DTaP + PRP~T + IPV	██████
	n (%)				
związane ze stosowanym szczepieniem**	1* (0,4%)	7* (2,9%)	██████	5* (2,1%)	██████
miejscowe	2* (0,8%)	5* (2,1%)	██████	1* (0,4%)	██████

#### 1.5.5.1.5. Zgony

W badaniu ██████ podano, że z powodu ostrej białaczki monocytowej, określonej jako poważne działanie niepożądane i prawdopodobnie nie związanej z zastosowaną szczepionką, ██████

#### 1.5.5.2. Szczepienie uzupełniające

##### 1.5.5.2.1. Działanie niepożądane w okresie 7 dni od szczepienia

W badaniu ██████ podano, że obserwowana częstość działań niepożądanych była niska. Większość odnotowanych działań niepożądanych, zarówno ogólnych, jak i miejscowych, była łagodna, najczęściej pojawiały się one w 4. dniu po szczepieniu i występowały przez około 3 dni. Tabela poniżej przedstawia szczegółowe informacje na temat liczby i odsetka dzieci, u których stwierdzono poszczególne działania niepożądane po wykonaniu szczepienia uzupełniającego – wyniki istotne wyróżniono pogrubionym drukiem. Przeprowadzenie porównania między grupami nie było możliwe w przypadku poszczególnych działań niepożądanych w miejscu iniekcji, gdyż nie można było oszacować skumulowanej liczby dzieci z danymi działaniami niepożadanymi w grupie kontrolnej, w której podawano 3 odrębne szczepionki.

Tabela 21. Miejscowe i ogólne działania niepożądane, szczepienie uzupełniające; badanie [redacted] (publikacja [redacted]).

Rodzaj działania niepożądanego	Pentaxim 2-3-4 (N = 251)	Pentaxim 3-4-5 (N = 233)	Pentaxim łącznie (N = 484)	Grupa kontrolna (N = 228)			[redacted]
	DTaP-IPV//PRP~T			DTaP	PRP~T	IPV	
n (%)							
<b>Miejscowe działania niepożądane</b>							
łącznie	120 (47,8%)	115 (49,4%)	235 (48,6%)*	76 (33,3%)			[redacted]
tkliwość	85 (33,9%)	92 (39,5%)	-	57 (25,0%)	56 (24,6%)	62 (27,2%)	[redacted]
rumień	93 (37,1%)	86 (36,9%)	-	31 (13,6%)	24 (10,5%)	27 (11,8%)	[redacted]
obrzęk	69 (27,5%)	62 (26,6%)	-	7 (7,51%)	3 (5,71%)	2 (5,31%)	[redacted]
<b>Ogólne działania niepożądane</b>							
łącznie	118 (47,0%)	122 (52,4%)	[redacted]	89 (39,0%)			[redacted]
gorączka	82 (32,7%)	88 (37,8%)	[redacted]	49 (21,5%)			[redacted]
wymioty	16 (6,4%)	22 (9,4%)	[redacted]	9 (3,9%)			[redacted]
nasiloną płaczliwość	38 (15,1%)	43 (18,5%)	[redacted]	36 (15,8%)			[redacted]
senność	17 (6,8%)	26 (11,2%)	[redacted]	11 (4,8%)			[redacted]
utrata apetytu	49 (19,5%)	57 (24,5%)	[redacted]	34 (14,9%)			[redacted]
drażliwość	41 (16,3%)	44 (18,9%)	[redacted]	36 (15,8%)			[redacted]

Wszystkie obserwowane miejscowe działania niepożądane występujące stwierdzano częściej w grupach szczepionki wysokoskojarzonej w porównaniu do grupy kontrolnej. Różnice istotne statystycznie odnotowano tylko w przypadku oceny łącznej działań niepożądanych w miejscu iniekcji – w grupie Pentaximu ryzyko ich wystąpienia było o około 50% większe niż w grupie kontrolnej, [redacted]

Ponadto u dzieci otrzymujących szczepionkę Pentaxim znamienne częściej obserwowano ogólne działania niepożądane niż u dzieci przyjmujących 3 osobne szczepionki, [redacted] W przypadku poszczególnych działań tego typu, w grupie szczepionki wysokoskojarzonej vs grupa kontrolna istotnie częściej raportowano gorączkę, [redacted]

[redacted] i utratę apetytu: [redacted]

### 1.5.5.2.2. Ciężkie (*severe*) działania niepożądane w okresie 7 dni od szczepienia

Tabela zamieszczona poniżej przedstawia liczbę i odsetek dzieci z ciężkimi działaniami niepożądanymi – ogólnymi lub występującymi w miejscu iniekcji, odnotowanymi przez opiekunów dzieci w dzienniczkach w okresie 7 dni po każdym zaszczepieniu (*solicited adverse events*). Wyniki znamienne statystycznie oznaczono pogrubioną czcionką. Przeprowadzenie porównania między grupami nie było możliwe w przypadku poszczególnych miejscowych działań niepożądanych, gdyż nie można było oszacować skumulowanej liczby dzieci z danymi działaniami niepożądanymi w grupie kontrolnej, w której podawano 3 odrębne szczepionki.

Tabela 22. Ciężkie (*severe*) działania niepożądane, szczepienie uzupełniające; badanie [redacted] (publikacja [redacted]).

Rodzaj działania niepożądanego	Pentaxim 2-3-4 (N = 251)	Pentaxim 3-4-5 (N = 233)	[redacted]	Grupa kontrolna (N = 228)			[redacted]
	DTaP-IPV//PRP~T			DTaP	PRP~T	IPV	[redacted]
n (%)							
Miejscowe działania niepożądane							
łącznie	24 (9,6%)	21 (9,0%)	[redacted]		4 (1,8%)		[redacted]
tkliwość	0 (0,0%)	0 (0,0%)	█	0 (0,0%)	2 (0,9%)	2 (0,9%)	█
rumień	22 (8,8%)	16 (6,9%)	█	1 (0,4%)	1 (0,4%)	0 (0,0%)	█
obrzęk	17 (6,8%)	14 (6,0%)	█	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	█
Ogólne działania niepożądane							
łącznie	3 (1,2%)	4 (1,7%)	7 (1,4%)*		6 (2,6%)		0,55 (0,20; 1,55)
gorączka	2 (0,8%)	3 (1,3%)	5 (1,0%)*		3 (1,3%)		0,79 (0,21; 2,96)
wymioty	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)		-
nasilona płaczliwość	0 (0,0%)	1 (0,4%)	1 (0,2%)*		1 (0,4%)		0,47 (0,05; 4,50)
senność	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)		-
utrata apetytu	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)		0 (0,0%)		-
drażliwość	1 (0,4%)	0 (0,0%)	1 (0,2%)*		2 (0,9%)		0,24 (0,03; 1,79)



Większość obserwowanych poszczególnych ciężkich działań niepożądanych występowała bardzo rzadko. Jedynie istotne różnice między analizowanymi grupami stwierdzono w ryzyku występowania ciężkich działań niepożądanych w miejscu iniekcji, które było około 5-krotnie większe podczas stosowania szczepionki wysokoskojarzonej niż po podaniu jej składowych szczepionek oddzielnie,

██

### 1.5.5.2.3. Poważne (*serious*) działania niepożądane

Poważnymi działaniami niepożądanymi po podaniu szczepienia uzupełniającego były ostre zapalenie migdałków i krwotoczne zapalenie jelit u 2 dzieci z grupy Pentaximu 2-3-4 oraz odoskrzelowe zapalenie płuc u 1 dziecka z grupy Pentaximu 3-4-5. Żadne z nich nie zostało uznane za związane z wykonanymi szczepieniami.

Tabela 23. Poważne działania niepożądane po podaniu szczepienia uzupełniającego; badanie ██████████ (publikacja ██████████ a).

DTaP-IPV//PRP~T		Grupa kontrolna (N = 228) DTaP + PRP~T + IPV	
n (%)		n (%)	
██████████	██████████	0 (0,0%)	██████████

### 1.5.5.2.4. Dowolne działania niepożądane występujące w okresie 30 dni od szczepienia

Powyższe działania niepożądane raportowano u 39 (15,5%) dzieci zaszczepionych Pentaximem 2-3-4, u 36 (15,5%) dzieci z grupy Pentaximu 3-4-5 i u 29 (12,7%) dzieci z grupy kontrolnej – różnice między grupami nie były istotne statystycznie. Większość odnotowanych działań niepożądanych stanowiły powszechne choroby dziecięce, takie jak zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, gorączka, biegunka i kaszel. U jednego dziecka z grupy Pentaximu 3-4-5 stwierdzono siniaka w stopniu ciężkim, zaś u jednego dziecka z grupy kontrolnej odnotowano zapalenie tchawicy w umiarkowanym stopniu ciężkości – oba działania niepożądane zostały uznane za związane z podawanymi szczepionkami.

Tabela 24. Działania niepożądane zgłaszane w okresie 30 dni od szczepienia uzupełniającego; badanie ██████████ (publikacja ██████████ a).

Pentaxim 2-3-4 (N = 251)	Pentaxim 3-4-5 (N = 233)	██████████	Grupa kontrolna (N = 228)	██████████
DTaP-IPV//PRP~T		DTaP + PRP~T + IPV		██████████
n (%)		n (%)		██████████
39 (15,5%)	36 (15,5%)	██████████	29 (12,7%)	██████████

## 1.6. Pentaxim – badania bez randomizacji

### 1.6.1. Opis metodyki włączonych badań

Do oceny efektywności praktycznej szczepionki wysokoskojarzonej Pentaxim przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa), *poliomyelitis* i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b włączono [REDACTED], które opisano jako badania bez randomizacji i grupy kontrolnej (w tym badania z randomizacją i próby bez randomizacji i z grupą kontrolną – równoczesową lub historyczną, opisane jako jednoramienne): [REDACTED]

W próbie [REDACTED] i [REDACTED] nie podano bezpośrednio informacji na temat nazwy handlowej stosowanej szczepionki. W pierwszym z nich określono, że jest to Pentavac na podstawie dodatkowej publikacji [REDACTED] ([REDACTED]). Drugie włączono z uwagi na to, że producentem analizowanej w nim szczepionki pięciowalentnej był Pasteur Mérieux Connaught (obecnie Sanofi Pasteur) oraz fakt, że w opisywanym w niniejszym raporcie [REDACTED]

W badaniach [REDACTED] wyróżniono historyczną grupę kontrolną, którą stanowiła ta sama, co analizowana w próbie szczepionka (dane te były opublikowane tylko w postaci [REDACTED], więc nie uwzględniono ich w niniejszym raporcie). Z kolei w badaniach [REDACTED] w grupach kontrolnych wykorzystano doustną szczepionkę przeciw *poliomyelitis*. W odnalezionych badaniach z randomizacją grupami kontrolnymi były: szcześcioskładnikowa szczepionka skojarzona (DTaP-IPV-HepB-PRP~T w [REDACTED] lub Hexavac w [REDACTED]), DTaP z doustną szczepionką przeciw *poliomyelitis*, DTaP z domięśniową szczepionką przeciw *poliomyelitis* (osobne iniekcje), czteroskładnikowa szczepionka wysokoskojarzona (DTaP-IPV) oraz osobno DTaP-IPV i PRP~T ([REDACTED]) i Pentavac podawany w schemacie niezgodnym z charakterystyką produktu leczniczego ([REDACTED]) ([REDACTED]). Zatem wszystkie grupy kontrolne przedstawione w tych badaniach nie spełniły zało-

żeń komparatora przyjętych w analizie. Założono więc, że próby te zostaną opisane w niniejszym rozdziale jako badania bez randomizacji i grupy kontrolnej.

Włączone badania cechowały się zróżnicowanymi celami badawczymi. Głównie na ocenie analizowanej w raporcie szczepionce koncentrowały się badania [REDACTED] [REDACTED] porównywano skuteczność 2 schematów podawania Pentaximu, zaś w badaniu [REDACTED] – dwóch schematów szczepienia przeciw zakażeniu HBV, podawanych z Pentaximem. Celem badania [REDACTED] była ocena skuteczności trzech schematów szczepienia przeciw inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (w tym jeden z udziałem szczepionki pięciowalentnej). Z kolei w badaniu [REDACTED] porównano skuteczność i bezpieczeństwo 5 różnych schematów szczepienia z wykorzystaniem różnych szczepionek firmy Pasteur Mérieux Connaught. W [REDACTED] porównywano pięciowalentną szczepionkę wysokoskojarzoną ze szczepionką sześciowalentną. W badaniach [REDACTED] oceniano skuteczność drugiego szczepienia uzupełniającego w postaci szczepionki czterowalentnej Tetravac, zaś w badaniu [REDACTED] celem była sama ocena bezpieczeństwa trzech schematów szczepienia. We wszystkich z nich odnaleziono jednak dane na temat immunogenności i/lub bezpieczeństwa Pentaximu lub Pentavacu.

Wyniki dotyczące szczepienia pierwotnego opisano w badaniach [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] ( [REDACTED] ) także podano informacje na temat szczepienia uzupełniającego, jednak w schemacie (odpowiednio 12.-13. miesiąc życia) niezgodnym z Programem Szczepień ochronnych w Polsce (PSO 2014) oraz schematem opisanym w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL Pentaxim 2012), a więc nie opisano go w niniejszym raporcie. Nie przedstawiono także danych dotyczących szczepienia uzupełniającego z badania [REDACTED], gdyż stosowano w nim szczepionkę DTaP-PRP~T i OPV podawane w 12. miesiącu życia.

W badaniu [REDACTED] wyróżniono 2 grupy, w których podawano Pentaxim – różniły się one tylko schematem podawania dodatkowej szczepionki przeciw HBV (0., 6. i 14. lub 6., 10. i 14. tydzień życia). Z uwagi na to, że w badaniu [REDACTED] w ramach szczepienia pierwotnego Pentaxim podawano także ze szczepionką przeciw HBV (w powyższych schematach w zależności od ośrodka), a wyniki przedstawiono łącznie, dla badania [REDACTED] w niniejszej analizie wyniki przedstawiono łącznie dla obu grup, bez względu na stosowany schemat szczepienia towarzyszącego.

[redacted] analizowanych badaniach ([redacted]) podczas szczepienia pierwotnego dzieci otrzymywały także szczepionkę przeciw HBV – informacje na temat rodzaju tych szczepionek przedstawiono w tabeli z opisem interwencji włączonych prób.

Szczegółowe informacje na temat metodyki włączonych badań obserwacyjnych przedstawia poniższa tabela.

Tabela 25. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych.

[redacted]	[redacted]	[redacted]	Sposób zbierania danych	Ramy czasowe badania	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	prospektywnie	2006 – 2008	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	prospektywnie	bd.	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	prospektywnie	listopad 1994 – kwiecień 1996	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	prospektywnie	bd.	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	prospektywnie	styczeń – czerwiec 1996	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	prospektywnie	20 grudnia 1995 – 2 kwietnia 1996	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	prospektywnie	sierpień 1999 – kwiecień 2000	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	prospektywnie	bd.	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	prospektywnie	czerwiec 1996 – styczeń 1997	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	prospektywnie	maj 2000 – luty 2001	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	prospektywnie	czerwiec 2004 – październik 2004	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	prospektywnie	bd.	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	Sposób zbierania danych	Ramy czasowe badania	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	prospektywnie	październik 2004 – listopad 2005 (luty – listopad 2006*)	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	prospektywnie	1 maj 2008 – 30 kwietnia 2009	[redacted]	[redacted]

\* dane dla szczepienia uzupełniającego.

Wszystkie włączone próby miały charakter prospektywny. Większość analizowanych badań było próbami wieloośrodkowymi: [redacted]

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

[redacted]  
[redacted];

szczegółowe informacje patrz *Tabela 25*). Próba [redacted]

[redacted]  
[redacted]. W pozostałych badaniach nie przedstawiono informacji na ten

temat.

Badania uwzględnione w analizie efektywności szczepionki Pentaxim charakteryzowały się stopniem jakości od [redacted].

Odsetek dzieci kończących przedwcześnie udział w badaniach był niski ( $\leq 6,4\%$ ). Częstość utraty dzieci z obserwacji nie przekraczała 2%. W tabeli poniżej przedstawiono przepływ dzieci w poszczególnych badaniach obserwacyjnych uwzględnionych w analizie.

Tabela 26. Przepływ dzieci w badaniach obserwacyjnych.

Badanie	Rodzaj szczepienia	Liczba włączonych dzieci	Przedwczesne zakończenie badania, n (%)	Przyczyny przerwania badania	Utrata dzieci z obserwacji
██████	P + U	343	bd.	bd.	bd.
██████	P	424	27 (6,4%)	złamanie protokołu: 3,1% dobrowolne wycofanie: 2,1% wycofanie decyzją badacza: 0,2% SAE: 0,2%	3 (0,7%)
██████	P	116	0 (0%)	ND	0 (0%)
██████ <sup>^</sup>	P	226	10 (4,4%)	złamanie protokołu: 0,9% dobrowolne wycofanie: 2,7%	2 (0,9%)
	U	207	1 (0,5%)	złamanie protokołu: 0,5%	0 (0%)
██████	P	162	0 (0%)	ND	0 (0%)
██████	P	144*	bd.	bd.	bd.
██████	U	162	bd.	bd.	bd.
██████	P	212	5 (2,4%)	złamanie protokołu: 1,4% AEs: 0,5%	1 (0,5%)
	U	182	3 (1,6%)	złamanie protokołu: 0,5% dobrowolne wycofanie: 0,5%	1 (0,5%)
██████	P	425	8 (1,9%)	dobrowolne wycofanie: 0,9% wycofanie decyzją badacza: 0,7%	1 (0,2%)
██████	U	234	bd.	bd.	bd.
██████	U	156	3 (1,9%)	złamanie protokołu: 1,9%	0 (0%)
██████	P	186	11 (5,9%)	złamanie protokołu: 2,2% dobrowolne wycofanie: 2,2%	3 (1,6%)
	U	167	4 (2,4%)	złamanie protokołu: 1,2%	2 (1,2%)
██████	P	312	8 (2,6%)	przeciwwskazania: 1,0% wycofanie decyzją badacza: 0,3% dobrowolne wycofanie: 1,3%	0 (0%)
	U	458	5 (1,1%)	złamanie protokołu: 0,2% dobrowolne wycofanie: 0,7%	1 (0,2%)
██████	P	204	bd.	bd.	bd.

\* na podstawie przeglądu *Plotkin 2011*;

<sup>^</sup> żadne chory nie zostały wycofane z badania w czasie szczepienia pierwotnego na skutek AEs;

P szczepienie pierwotne;

U szczepienie uzupełniające.

## 1.6.2. Charakterystyka włączonej populacji

### 1.6.2.1. Kryteria selekcji osób podlegających rekrutacji do badania

W przypadku szczepienia pierwotnego do analizowanych badań włączano zdrowe dzieci, które urodziły się w terminie ( $\geq 36$ . lub  $\geq 37$ . tydzień ciąży), z masą urodzeniową równą lub większą niż 2,5 kg.

W niektórych próbach sprecyzowano także kryterium wiekowe: w badaniach [REDACTED] i [REDACTED] włączano dzieci w wieku około 2 miesięcy, w próbie [REDACTED] do badania włączano w ciągu pierwszych 24 godzin życia, w [REDACTED] w wieku 8.-10. tygodnia życia, w próbie [REDACTED] uwzględniano dzieci w wieku 50-70 dni. W próbie [REDACTED] oceniano immunogenność szczepienia pierwotnego po 6 miesiącach od podania 3. dawki, stąd włączano dzieci starsze, tzn. w wieku 12 miesięcy. Dodatkowymi kryteriami w poszczególnych badaniach były: poddanie szczepieniu w okresie pierwszych trzech miesięcy życia ([REDACTED]), brak zakażenia HBV u matki ([REDACTED]) oraz otrzymanie szczepienia przeciw zakażeniu HBV w ciągu 24 godzin od urodzenia ([REDACTED]).

W analizowanych badaniach szczepionki Pentaxim nie mogły otrzymać dzieci, u których stwierdzono poważne, przewlekłe choroby, mogące zaburzać udział lub ukończenie badania. Kolejnymi schorzeniami wykluczającymi z udziału w badaniach były: napady padaczkowe, wrodzone lub nabyte upośledzenie odporności, trombocytopenia lub zaburzenia krzepliwości krwi (uniemożliwiające domięśniowe podanie szczepionek; [REDACTED]), gorączka i choroby przebiegające z gorączką ([REDACTED]) oraz stwierdzenie w wywiadzie chorób, których antygeny zawiera oceniana szczepionka. Czynnikiem wykluczającym były także wcześniej stosowane terapie, a mianowicie: wcześniejsze leczenie immunosupresyjne, przetoczenie krwi lub produktów krwiopochodnych oraz samo szczepienie przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b lub HBV, a także jakakolwiek inna szczepionka przed właściwym szczepieniem (wyjątek przeciw gruźlicy BCG). Szczepionki nie podawano także dzieciom ze stwierdzoną nadwrażliwością na którykolwiek z jej składników.

Szczepieniu uzupełniającemu mogły być poddane zdrowe dzieci, które były urodzone w terminie i których masa urodzeniowa była większa niż 2,5 kg. Warunkiem koniecznym było także ukończenie szczepienia pierwotnego.

W przypadku szczepienia uzupełniającego dzieci musiały wcześniej ukończyć schemat szczepienia pierwotnego z udziałem szczepionki Pentaxim/Pentavac w większości prób (jedynie w badaniach [REDACTED] włączano dzieci, które w ramach pierwotnej immunizacji otrzymały odpowiednio inną szczepionkę pięcioskładnikową Pentacoq i sześćskładnikową szczepionkę Hexavac). Autorzy badań nie przedstawili szczegółowo innych kryteriów włączenia.

Natomiast kryteriami uniemożliwiającymi rozpoczęcie szczepienia uzupełniającego były poważne choroby przewlekłe (które mogłyby utrudnić udział lub ukończenie badania), napady padaczkowe,

wrodzone lub nabyte upośledzenia odporności oraz gorączka lub choroby przebiegającymi z gorączką. Udział dzieci w badaniu był także niemożliwy, gdy stwierdzono u nich wcześniejsze leczenie immunosupresyjne, przetoczenie krwi lub produktów krwiopochodnych, jakiegokolwiek inne szczepienie (z wyjątkiem cyklu szczepienia pierwotnego i BCG) oraz nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki.

Szczegółowe dane na temat kryteriów włączenia i wykluczenia do szczepienia pierwotnego (Tabela 27) i uzupełniającego (Tabela 28) w poszczególnych analizowanych badaniach zebrano w poniższych tabelach.



Tabela 27. Kryteria selekcji dzieci podlegających rekrutacji do badań obserwacyjnych, szczepienie pierwotne.

Kryteria włączenia										
<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci podane szczepieniu w okresie pierwszych 3 miesięcy życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci</li> <li>urodzone w <math>\geq 37</math>. tygodniu ciąży</li> <li>masa urodzeniowa <math>\geq 2,5</math> kg</li> <li>brak zakażenia HBV u matki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci</li> <li>urodzone w terminie</li> <li>masa urodzeniowa <math>\geq 2,5</math> kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci</li> <li>urodzone w <math>\geq 37</math>. tygodniu ciąży</li> <li>masa urodzeniowa <math>\geq 2,5</math> kg</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci</li> <li>urodzone w <math>\geq 36</math>. tygodniu ciąży*</li> <li>masa urodzeniowa <math>\geq 2,5</math> kg</li> <li>wiek: między 8.-10. tygodniem życia (włącznie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci</li> <li>urodzone w <math>\geq 37</math>. tygodniu ciąży</li> <li>masa urodzeniowa <math>\geq 2,5</math> kg</li> <li>wiek: 2 miesiące (<math>\pm 4</math> tygodnie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci</li> <li>urodzone w <math>\geq 37</math>. tygodniu ciąży</li> <li>masa urodzeniowa <math>\geq 2,5</math> kg</li> <li>dzieci włączano do badania w ciągu pierwszych 24 godzin życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci</li> <li>urodzone w <math>\geq 36</math>. tygodniu ciąży</li> <li>masa urodzeniowa <math>\geq 2,5</math> kg</li> <li>wiek: 6.-10. tydzień życia (włącznie)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci</li> <li>urodzone w <math>\geq 37</math>. tygodniu ciąży</li> <li>masa urodzeniowa <math>\geq 2,5</math> kg</li> <li>wiek: 2 miesiące</li> <li>szczepienie przeciw HBV w ciągu 24 godzin od urodzenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci</li> <li>urodzone w <math>\geq 37</math>. tygodniu ciąży</li> <li>masa urodzeniowa <math>\geq 2,5</math> kg</li> <li>wiek: 50-70 dni</li> <li>brak przeciwciał HBsAg u matki w trzecim trymestrze ciąży</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci</li> <li>wiek: 12 miesięcy</li> </ul>
Kryteria wykluczenia										
<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkie choroby neurologiczne lub napady padaczkowe</li> <li>poważne schorzenia przewlekłe</li> <li>poważne wady wrodzone lub podejrzenia upośledze-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>napady padaczkowe i choroby neurologiczne w wywiadzie</li> <li>poważne wady i schorzenia wrodzone</li> <li>poważne choroby i nowotwory złośliwe</li> <li>wcześniejsze</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie spreycyzowano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>napady padaczkowe w wywiadzie</li> <li>wrodzona lub nabyta wada układu odporności</li> <li>przewlekła choroba mogąca zaburzać</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>napady padaczkowe w wywiadzie</li> <li>ciężkie choroby przewlekłe</li> <li>schorzenie współtowarzyszące zaburzające ocenę odpowiedzi na szczepie-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczepienie przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub stwierdzenie tych schorzeń w wywiadzie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>napady padaczkowe w wywiadzie</li> <li>wrodzony lub nabyty niedobór odporności</li> <li>wcześniejsze leczenie immu-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>napady padaczkowe w wywiadzie</li> <li>ciężkie choroby przewlekłe</li> <li>wrodzony lub nabyty niedobór odporności</li> <li>szczepienie przeciw błonicy, tężco-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>napady padaczkowe w wywiadzie</li> <li>przewlekłe choroby mogące uniemożliwić ukończenie badania</li> <li>wcześniejsze leczenie immunosupresyjne (np. dłu- go działające</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>napady padaczkowe</li> <li>wrodzony lub nabyty niedobór odporności</li> <li>ostre (<i>acute</i>) objawy lub ciężka (<i>severe</i>) przewlekła choroba mogąca zaburzać udział</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>choroba przewlekła</li> <li>wcześniejsze leczenie immunosupresyjne</li> </ul>

<p>ni układ odporności</p>	<p>leczenie immunosupresyjne (inne niż wziewne lub miejscowe sterydy)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przetoczenie immunoglobulin lub innych produktów krwiopochodnych</li> <li>• szczepienie przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b</li> <li>• inne szczepienie, z wyłączeniem Bacille Calmette-Guérin</li> <li>• choroby układu immunologicznego, w tym HIV</li> <li>• stwierdzenie u matki: alergii na składniki szczepionki lub choroby wątroby</li> </ul>	<p>udział lub ukończenia badania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze leczenie immunosupresyjne</li> <li>• przetoczenie krwi lub produktów krwiopochodnych</li> <li>• szczepienie przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub HBV lub stwierdzenie tych schorzeń w wywiadzie</li> <li>• inne szczepienie, z wyłączeniem Bacille Calmette-Guérin przy urodzeniu</li> <li>• trombocytopenia lub zaburzenia</li> </ul>	<p>nie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepienie przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis lub inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub HBV lub stwierdzenie tych schorzeń w wywiadzie</li> <li>• szczepionka BCG podana w ciągu 3 tyg. przed włączeniem</li> <li>• alergia na jakikolwiek składnik szczepionki</li> <li>• udział w innym badaniu klinicznym</li> <li>• prawdopodobieństwo utraty z obserwacji lub słabej zgodności z protokołem próby</li> <li>• zespół nagłej śmierci nie-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwwskazania do szczepienia DTaP, PRP~T lub IPV</li> <li>• przed wykonaniem każdej iniekcji w szczepieniu pierwotnym pielęgniarka oceniała kryteria włączenia oraz możliwość podania kolejnej dawki; szczepionki nie podawano, gdy po poprzedniej iniekcji u dziecka wystąpiły: napady padaczkowe, gorączka <math>\geq 40,5^{\circ}\text{C}</math> (w odbyciu), nieukojony płacz, reakcje alergiczne lub hipotoniczne epizody hiporeaktywności (w ciągu 72 godzin od zaszczepienia) lub plamica małopłytkowa (bezpośrednio po podaniu szczepionki); gorączka <math>\geq 38,3^{\circ}\text{C}</math> lub ostre schorze-</li> </ul>	<p>nosupresyjne</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• trombocytopenia lub zaburzenia krzepliwości krwi uniemożliwiający podanie domięśniowe szczepionek</li> <li>• przetoczenie krwi lub produktów krwiopochodnych</li> <li>• choroba przebiegająca z gorączką w dniu skryningu</li> <li>• szczepienie OPV przed pierwszą dawką ocenianej szczepionki</li> <li>• jakiegokolwiek inne szczepienie przed włączeniem do</li> </ul>	<p>wi, krztuścowi, poliomyelitis, inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub HBV lub stwierdzenie tych schorzeń w wywiadzie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zespół nagłej śmierci niemowląt (SIDS) w wywiadzie rodzinnym</li> <li>• niekontrolowana koagulopatia</li> <li>• jakiegokolwiek leczenie w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania mogące zaburzać odpowiedź immunologiczną</li> <li>• wcześniejsze leczenie matki lub dziecka ludzkimi hormonami</li> </ul>	<p>ogólnoustrojowe kortykosteroidy)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przetoczenie immunoglobulin lub jakichkolwiek produktów krwiopochodnych</li> <li>• trombocytopenia lub schorzenia układu krwionośnego uniemożliwiający podanie domięśniowe szczepionek</li> <li>• nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki</li> <li>• szczepienie przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub HBV</li> <li>• jakiegokolwiek inne szczepienie, z wyjątkiem BCG oraz wymaganej pierwszej</li> </ul>	<p>lub ukończenie badania</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przetoczenie krwiopochodnych produktów</li> <li>• nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki</li> <li>• koagulopatia będąca przeciwwskazaniem do podawania leków domięśniowo</li> <li>• szczepienie przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis, inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub HBV</li> <li>• jakiegokolwiek szczepienie w ciągu 4 tygodni przed szczepieniem</li> <li>• planowany udział w in-</li> </ul>
----------------------------	--	---	---	--	--	---	--	---



Tabela 28. Kryteria selekcji dzieci podlegających rekrutacji do badań obserwacyjnych, szczepienie uzupełniające.

Kryteria włączenia							
<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci poddane szczepieniu w okresie pierwszych 3 miesięcy życia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obowiązywały te same kryteria, co podczas rekrutacji do szczepienia pierwotnego</li> <li>dzieci musiały ukończyć szczepienie pierwotne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie przedstawiono formalnych kryteriów włączenia, wiadomo, że w badaniu uczestniczyły dzieci otrzymujące pierwotne i uzupełniające szczepienie w innej próbie klinicznej</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obowiązywały te same kryteria, co podczas rekrutacji do szczepienia pierwotnego</li> <li>dzieci musiały ukończyć szczepienie pierwotne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie przedstawiono formalnych kryteriów włączenia; wiadomo, że w badaniu uczestniczyły dzieci poddane pierwotnemu i uzupełniającemu szczepieniu z użyciem szczepionki Pentavac w dwóch badaniach RCT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci</li> <li>wiek: 18-24 miesiące (włącznie)</li> <li>ukończenie szczepienia pierwotnego z użyciem szczepionki Hexavac</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obowiązywały te same kryteria, co podczas rekrutacji do szczepienia pierwotnego</li> <li>dzieci musiały ukończyć szczepienie pierwotne</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze pierwotne szczepienie z wykorzystaniem Pentaximu i Engerixu lub szczepionki DTaP-IPV-HepB-PRP~T</li> </ul>
Kryteria wykluczenia							
<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkie choroby neurologiczne lub napady padaczkowe</li> <li>poważne schorzenia przewlekłe</li> <li>poważne wady wrodzone lub podejrzenia upośledzenia układu odporności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>obowiązywały te same kryteria, co podczas rekrutacji do szczepienia pierwotnego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>napady padaczkowe</li> <li>napady padaczkowe lub inne zaburzenia neurologiczne będące następstwem wcześniejszego szczepienia przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi</li> <li>poważne schorzenia, w tym zaburzenia neurologiczne</li> <li>rozpoznane lub podejrzone zaburzenia układu odpornościowego</li> <li>koagulopatia</li> <li>wcześniejsze leczenie immunosupresyjne</li> <li>przetoczenie immunoglobulin lub jakichkolwiek produk-</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeciwwskazania do dalszego szczepienia przeciw krztuścowi, w tym: temperatura mierzona pod pachą &gt; 39,4°C, płacz nie dający się uspokoić &gt; 3 h, epizody hipotoniczno-hiporeaktywne w ciągu 48 godzin od ostatniego szczepienia, encefalopatia lub napady padaczkowe w ciągu 3 dni po poprzednim szczepieniu</li> <li>szczepienie przeciw krztuścowi, błonicy, tężcowi, poliomyelitis, inwazyjnym zakażeniom wywota-</li> </ul>



tów krwiopochodnych w ciągu 14 dni przed włączeniem lub planowane przetoczenie powyższych preparatów

- wcześniejsze szczepienie uzupełniające przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b lub HBV (z wyjątkiem szczepionki OPV, która była podana dzieciom w ramach narodowego programu szczepień)
- błonica, krztusiec, tężec, inwazyjne zakażenia wywołane przez *Haemophilus influenzae* typ b lub *poliomyelitis* stwierdzone w wywiadzie
- udział w innym badaniu klinicznym
- encefalopatia
- epizody hipotoniczno-hiporeaktywne
- reakcje alergiczne w wywiadzie
- temperatura  $\geq 37,1^{\circ}\text{C}$
- gorączka  $\geq 39,1^{\circ}\text{C}$  mierzona pod pachą lub  $\geq 40^{\circ}\text{C}$  mierzona w odbycie trwająca 7 dni

nym przez *Haemophilus influenzae* typ b lub HBV po zakończeniu pierwotnego szczepienia

- pozostałe kryteria wykluczenia takie same jak w przypadku szczepienia pierwotnego



- otrzymanie leku lub szczepionki w fazie badań w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania

### 1.6.2.2. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna osób badanych

łącznie w analizowanych badaniach odnaleziono informacje na temat [REDACTED] dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu oraz [REDACTED] poddanych szczepieniu uzupełniającemu, z wykorzystaniem szczepionki Pentaxim/Pentavac.

Charakterystyki dzieci przedstawione w publikacjach włączonych badań były mało szczegółowe i obejmowały średni wiek dzieci, średnią masę ciała oraz zróżnicowanie płci. Zebrano je w poniższej tabeli.

Tabela 29. Charakterystyka wyjściowa dzieci włączonych do badań bez randomizacji.

Badanie	N	Średni wiek	Średnia masa ciała [kg]	Odsetek chłopców (%)
<b>Szczepienie pierwotne</b>				
[REDACTED] ***	228	bd.	bd.	1217* (50,7%)
[REDACTED] ***	424	włączenie: 1,0 (0,6) [dni] 1. szczepienie: 6,4 (0,5) [tyg.]	bd.	242* (57%)
[REDACTED]	116	około 2 miesiące	bd.	bd.
[REDACTED]	226	1. szczepienie: 6,4 [tyg]	4,5 (SD: 0,5)	120* (53,1%)
[REDACTED]	162	bd.	bd.	82 (50,6%*)
[REDACTED]	144 <sup>^</sup>	bd.	bd.	bd.
[REDACTED]	212	43,2 (SD: 1,6) [dni]	3,2 (SD: 0,4)	107* (50,5%)
[REDACTED]	425	63 (SD: 7) [dni]	bd.	196* (46%)
[REDACTED]	186	1,9 [miesiące]	5,2 (SD: 0,7)	105* (56,5%)
[REDACTED]	312	1,77 [miesiące]	bd.	165* (53%)
[REDACTED]	204	bd.	bd.	bd.
<b>Szczepienie uzupełniające</b>				
[REDACTED] ***	115	bd.	bd.	1217 (50,7%)**
[REDACTED]	207	bd.	bd.	bd.
[REDACTED]	162	5,7** [lata]	bd.	86 (53,1%)
[REDACTED]	182	18,3 (SD: 0,4) [miesiące]	bd.	96* (52,8%)
[REDACTED]	234	5,2** [lata]	bd.	123 (52,6%)
[REDACTED]	156	21,9 (SD: 1,0)	bd.	86* (55,1%)

Badanie	N	Średni wiek	Średnia masa ciała [kg]	Odsetek chłopców (%)
██████████	167	bd.	bd.	bd.
██████████	458	17,6 <sup>^^</sup> i 17,7 <sup>^^^</sup> [miesiące]	11,1	bd.

Szczepieniu pierwotnemu (1. dawce) w analizowanych badaniach poddano dzieci w wieku około 2 miesięcy. Średnia masa ciała mieściła się w zakresie 3,2-5,2 kg. W analizowanych badaniach odsetek chłopców był nieznacznie większy niż odsetek dziewczynek (50,5-57%) – tylko w badaniu ██████████ był mniejszy i wynosił 46%.

W przypadku szczepienia uzupełniającego średni wiek uwzględnionych dzieci wahał się w zakresie około 17,7 do 21,9 miesięcy. Chłopców było nieznacznie więcej niż dziewczynek (50,7-55,1%). Tylko w badaniu ██████████ podano informację o masie ciała dzieci, która wynosiła średnio 11,1 kg.

### 1.6.3. Charakterystyka procedur, którym zostały poddane osoby badane – opis interwencji

We wszystkich analizowanych próbach oceniano pięciowalentną szczepionkę wysokoskojarzoną przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa), poliomyelitis i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b. W większości badań używano szczepionki o nazwie handlowej Pentaxim, zaś w próbach ██████████ o nazwie handlowej Pentavac.

W próbie ██████████ i ██████████ nie podano bezpośredniej informacji na temat nazwy handlowej stosowanej szczepionki. W pierwszym z nich określono, że jest to Pentavac na podstawie dodatkowej publikacji Carlsson 2002 (która nie została włączona do niniejszej analizy). Drugie włączono z uwagi na to, że producentem analizowanej szczepionki pięciowalentnej był Pasteur Mérieux Connaught (obecnie Sanofi Pasteur) oraz fakt, że w opisywanym w niniejszym raporcie przeglądzie Plotkin 2011 zostało ono włączone do grupy badań oceniających Pentaxim.

Szczepienie pierwotne wykonano w próbach ██████████  
██████████, natomiast szczepienie uzupełniające w badaniach ██████████  
██████████. W badaniu ██████████ (██████████) także podano informacje na temat szczepienia



uzupełniającego, jednak w schemacie (odpowiednio 12.-13. miesiąc życia) niezgodnym z Programem Szczepień ochronnych w Polsce (PSO 2014) oraz schematem opisanym w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL Pentaxim 2012), a więc nie opisano go w niniejszym raporcie. Nie przedstawiono także danych dotyczących szczepienia uzupełniającego z badania [REDACTED], gdyż stosowano w nim szczepionkę DTaP-PRP~T i OPV podawane w 12. miesiącu życia.

Schematy podawania dawek szczepienia pierwotnego i uzupełniającego różniły się nieznacznie między analizowanymi próbami. Szczepienie pierwotne podawano w następujących schematach: 6., 10. i 14. tydzień życia ([REDACTED]), 2., 3. i 4. miesiąc życia ([REDACTED]) lub 2., 4. i 6. miesiąc życia ([REDACTED]). Z kolei szczepienie uzupełniające dzieci otrzymywały między: 12.-16. miesiącem życia ([REDACTED]), 14.-16. miesiącem życia ([REDACTED]), 18.-19. miesiącem życia ([REDACTED]) lub 18.-24. miesiącem życia ([REDACTED]).

W większości badań, w których oceniano szczepienie pierwotne, dzieciom podano także szczepionkę przeciw HBV ([REDACTED]) – informacje o rodzaju wykorzystywanych szczepionek przedstawia tabela zamieszczona poniżej.

W badaniu [REDACTED] wyróżniono 2 grupy, w których podawano Pentaxim – różniły się one tylko schematem podawania dodatkowej szczepionki przeciw HBV (0., 6. i 14. lub 6., 10. i 14. tydzień życia). Z uwagi na to, że w badaniu [REDACTED] w ramach szczepienia pierwotnego Pentaxim podawano także szczepionkę przeciw HBV (w powyższych schematach w zależności od ośrodka), a wyniki przedstawiono łącznie, w badaniu [REDACTED] w niniejszej analizie wyniki przedstawiono łącznie dla obu grup, bez względu na stosowany schemat szczepienia towarzyszącego.

W badaniach [REDACTED] wyróżniono historyczną grupę kontrolną, którą stanowiła ta sama, co analizowana w próbie, szczepionka (dane te były opublikowane tylko w postaci doniesień konferencyjnych *Mallet 1996* i *Mallet 1997*, dlatego nie uwzględniono ich w niniejszym raporcie). Z kolei w badaniach [REDACTED] w grupach kontrolnych wykorzystano doustną szczepionkę przeciw *poliomyelitis*. W odnalezionych badaniach z randomizacją grupami kontrolnymi były: sześcioskładnikowa szczepionka skojarzona (DTaP-IPV-HepB-PRP~T, [REDACTED]; Hexavac, [REDACTED]), DTaP z doustną szczepionką przeciw *poliomyelitis*, DTaP z domięśniową szczepionką przeciw *poliomyelitis* (osobne iniekcje), czteroskładnikowa szczepionka (DTaP-IPV) oraz osobno DTaP-IPV i PRP~T ([REDACTED]) i Pentavac podawany w

schemacie niezgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (*ChPL Pentaxim 2012*) (■■■■■ ■■■■). Wszystkie grupy kontrolne przedstawione w powyższych badaniach nie spełniły założeń komparatora przyjętych w niniejszej analizie, dlatego zostały opisane jako jednoramienne badania obserwacyjne. W tabeli poniżej zebrano szczegółowe dane na temat interwencji stosowanych we włączonych badaniach obserwacyjnych.

Tabela 30. Opis interwencji stosowanych w badaniach obserwacyjnych.

Bada- nie	Rodzaj szczepienia	Szczepionka	Czas podania	Miejsce podania	Szczepienie współtowarzyszące	Dodatkowe informacje
	P + U	<b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentaxim):</b> ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D <sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP~T)	bd.	domięśniowo, w udo	brak	bd.
	P	<b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentaxim):</b> ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D <sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP~T)	6., 10., 14. tydzień życia	domięśniowo, w przednią część prawego uda	<u>Recomvax</u> (szczepionka przeciw HBV)	bd.
	P	<b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentavac):</b> ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D <sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP~T)	2., 4., 6. miesiąc życia	domięśniowo, w przednią część uda	bd.	w badaniu wyróżniono 2 schematy podawania Pentavacu – drugi z nich, w którym szczepienie pierwotne podawano w 3.i 5. miesiącu nie był zgodny z charakterystyką produktu leczniczego i kalendarzem szczepień przyjętym w Polsce; to samo założenie przyjęto względem schematu szczepienia uzupełniającego
	P + U	<b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentaxim):</b> ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D <sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b	<b>szczepienie pierwotne:</b> 6., 10., 14. tydzień życia <b>szczepienie uzupełniające:</b> 18.-19. miesiąc	<b>szczepienie pierwotne:</b> domięśniowo, w przednią część prawego uda <b>szczepienie uzupełniające:</b>	<b>szczepienie pierwotne:</b> <u>Euvax B</u> (szczepionka przeciw HBV)	w części badania dotyczącej oceny szczepienia pierwotnego dzieci otrzymywały równocześnie szczepionkę przeciw HBV – schematy podawania tej szczepionki różniły się między ośrodkami (0., 6. i 14. tydzień lub 6.,

Bada- nie	Rodzaj szczepienia	Szczepionka	Czas podania	Miejsce podania	Szczepienie współtowarzyszące	Dodatkowe informacje
		(PRP~T)	życia	bd.		10. i 14. tydzień), jednak dane w publikacji przedstawiono łącznie; w badaniu przeprowadzono porównanie z historyczną grupą kontrolną, jednak nie spełniała ona założeń komparatora niniejszego raportu
	P	<b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentavac):</b> ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D <sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP~T, ActHIB)	2., 3., 4. miesiąc życia	domięśniowo, w lewy miesiąc naramienny	<u>Recombivax</u> (szczepionka prze- ciw HBV)	-
	P	<b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentaxim*):</b> ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D <sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP~T)	2., 4., 6. miesiąc życia	domięśniowo, w przednio- boczną część uda	brak	w badaniu wyróżniono 4 inne grupy: DTaP z doustną szczepionką przeciw <i>poliomyelitis</i> , DTaP z domięśniową szczepionką przeciw <i>poliomyelitis</i> (osobne iniekcje), czterowalentna szczepionka wysokoskojarzona (DTaP-IPV) oraz DTaP-IPV i PRP~T, jednak nie spełniały one założeń komparatora niniejszego raportu
	U	<b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentavac)</b>	14.-16. miesiąc życia	bd.	brak	w pierwotnym szczepieniu dzieci otrzymały szczepionkę Pentacoq, a w trakcie badania zostały poddane drugiemu szczepieniu uzupełniającemu z użyciem szczepionki Tetravac
	P + U	<b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentaxim):</b> ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antyge-	<b>szczepienie pierwotne:</b> 6., 10., 14. tydzień życia	domięśniowo, w przednio- górną część prawego uda	<b>szczepienie pierwotne:</b> <u>Heberbiovac HB</u> (szczepionka prze-	w badaniu przeprowadzono porównanie z historyczną grupą kontrolną, jednak nie spełniała ona założeń komparatora niniejszego raportu

Bada- nie	Rodzaj szczepienia	Szczepionka	Czas podania	Miejsce podania	Szczepienie współtowarzyszące	Dodatkowe informacje
		nu D <sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D <sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP~T)	<b>szczepienie uzupełniające:</b> 18.-19. miesiąc życia		ciw HBV)	szego raportu
	P	<b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentavac):</b> ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D <sup>2</sup> typu 3 (IPV) (Tetravac) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP~T, ActHIB)	2., 4., 6. miesiąc życia	domięśniowo, w przednią część uda	<u>H-B-Vax II</u> (szczepionka przeciw HBV)	w badaniu wyróżniono drugą grupę ze szczepionką sześciowalentną Hexavac, nie spełniała ona jednak kryteriów komparatora niniejszego raportu
	U	<b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentavac)</b>	12.-16. miesiąc życia	bd.	brak	w pierwotnym szczepieniu dzieci otrzymały szczepionkę Pentavac, a w trakcie badania zostały poddane drugiemu szczepieniu uzupełniającemu z użyciem szczepionki Tetravac
	U	<b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentaxim):</b> ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D <sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP~T)	18.-24. miesiąc życia	domięśniowo, w przednio-górną, zewnętrzną część lewego uda	bd.	w szczepieniu pierwotnym dzieci otrzymały sześciowalentną szczepionkę wysokoskojarzoną Hexavac
	P + U	<b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentaxim):</b> ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D <sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP~T)	<b>szczepienie pierwotne:</b> 2., 4., 6. miesiąc życia <b>szczepienie uzupełniające:</b> 18.-19. miesiąc życia	domięśniowo, w przednią-górną część prawego uda	<b>szczepienie pierwotne:</b> <u>Recomvax</u> (szczepionka przeciw HBV)	w badaniu przeprowadzono porównanie z historyczną grupą kontrolną, jednak nie spełniała ona założeń komparatora niniejszego raportu

Bada- nie	Rodzaj szczepienia	Szczepionka	Czas podania	Miejsce podania	Szczepienie współtowarzyszące	Dodatkowe informacje
	P + U	<b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentaxim):</b> ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D <sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP~T)	<b>szczepienie pierwotne:</b> 2., 4., 6. miesiąc życia <b>szczepienie uzupełniające:</b> 18. miesiąc życia	domięśniowo, w przednio-boczną część prawego uda	<b>szczepienie pierwotne:</b> <u>Engerix</u> (szczepionka przeciw HBV)	w badaniu w części dotyczącej szczepienia pierwotnego wyróżniono także grupę, w której dzieciom podawano sześciowalentną szczepionkę (DTaP-IPV-HepB-PRP~T), nie spełniała ona kryteriów komparatora w niniejszym raporcie
	P	<b>DTaP-IPV//PRP~T (Pentaxim):</b> ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygeny D <sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D <sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP~T)	2., 4., 6. miesiąc życia	domięśniowo, w udo	brak	w badaniu wyróżniono grupę z trzema szczepionkami (DTwP, OPV i PRP~T) podawanymi osobno i grupę mieszaną, w której stosowano trzy powyższe szczepionki lub szczepionkę pięciowalentną Pentaxim, obie grupy nie spełniały kryteriów komparatora w niniejszym raporcie

#### 1.6.4. Skuteczność kliniczna

We wszystkich badaniach oceniających skuteczność, szczepionki analizowano za pomocą testów serologicznych. W ramach szczepienia pierwotnego próbki krwi pobierano od dzieci najczęściej przed pierwszą i 1-1,5 miesiąca po trzeciej dawce szczepienia ( [REDACTED] [REDACTED] [REDACTED] próbki pobrano 6 miesięcy po szczepieniu (w próbie oceniano tylko stężenie przeciwciał anti-PRP). Także immunogenność szczepienia uzupełniającego analizowano w większości badań miesiąc po podaniu szczepionki ( [REDACTED] [REDACTED] ).

W ocenie miana przeciwciał w większości przypadków wykorzystywano test immunoenzymatyczny ELISA, test radioimmunologiczny oraz metodę mikroneutralizacji.

##### 1.6.4.1. Szczepienie pierwotne

###### 1.6.4.1.1. Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe informacje na temat wskaźnika seroprotekcji i serokonwersji w okresie miesiąca po 3 dawkach szczepień pierwotnych. Seroprotekcję (ochronny poziom) zdefiniowano jako stężenie przeciwciał anti-D  $\geq 0,01$  IU/ml, anti-T  $\geq 0,01$  IU/ml, anti-*poliomyelitis*  $\geq 8$  (1/dil) ( [REDACTED] [REDACTED] ), w których podano dane na temat stężenia anti-*poliomyelitis*  $\geq 5$  [1/dil] oraz anti-PRP  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/ml}$ . Ponadto w niektórych badaniach przedstawiono informacje na temat stężeń anti-D  $\geq 0,1$  IU/ml, anti-T  $\geq 0,1$  IU/ml oraz anti-PRP  $\geq 1,0$   $\mu\text{g/ml}$ , wskazujących na seroprotekcję długoterminową. Serokonwersją określano co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anti-PT i anti-FHA po zaszczepieniu pierwotnym.

Tabela 31. Wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji, szczepienie pierwotne; badania obserwacyjne.

Rodzaj antygeny	anty-D ≥ 0,01 [IU/ml]	anty-D ≥ 0,1 [IU/ml]	anty-T ≥ 0,01 [IU/ml]	anty-T ≥ 0,1 [IU/ml]	anty-polio typ 1 ≥ 8 [1/dil]	anty-polio typ 2 ≥ 8 [1/dil]	anty-polio typ 3 ≥ 8 [1/dil]	anty-PRP ≥ 0,15 [µg/ml]	anty-PRP ≥ 1,0 [µg/ml]	≥ 4-krotny wzrost miana anty-PT [EU/ml]	≥ 4-krotny wzrost miana anty-FHA [EU/ml]
	% (95% CI)										
***	97,1 (94,9; 98,6)	bd.	100 (99,0; 100)	bd.	100 (99,0; 100)	100 (99,0; 100)	100 (99,0; 100)	98,7 (97,0; 99,6)	67,2 (bd.)	95,1 (92,2; 97,2)	88,8 (85,0; 91,9)
	100 (bd.)	96,6 (bd.)	100 (bd.)	99,1 (bd.)	99 (bd.)^	99 (bd.)^	100 (bd.)^	92,2 (bd.)	67,2 (bd.)	100 (bd.)	100 (bd.)
*	99,1 (96,6; 99,9)	bd.	100 (98,3; 100)	bd.	100 (98,3; 100)	99,1 (96,6; 99,9)	100 (98,3; 100)	98,6 (95,9; 99,7)	bd.	93,7 (89,5; 96,6)	85,7 (80,2; 90,1)
*	100 (97,5; 100)	bd.	100 (97,5; 100)	bd.	99,3 (96,3; 99,9)^	100 (97,6; 100)^	100 (97,6; 100)^	98,0 (94,2; 99,6)	bd.	98,9 (88,4; 97,2)	95,9 (91,1; 98,5)
	100 (bd.)	100 (97,4; 100)	100 (bd.)	100 (97,4; 100)	100 (96,8; 100)^	100 (96,8; 100)^	100 (96,7; 100)^	99,3 (96,1; 100)	97,1 (92,8; 99,2)	92,4 (86,4; 96,3)	93,9 (88,2; 97,3)
*	100 (98,2; 100)	bd.	100 (98,2; 100)	bd.	100 (98,2; 100)	100 (98,2; 100)	100 (98,2; 100)	94,6 (90,6; 97,3)	bd.	97,5 (94,2; 99,2)	83,9 (78,1; 88,7)
*	99,7 (bd.)	bd.	100 (bd.)	bd.	100 (bd.)^	100 (bd.)^	100 (bd.)^	99,7 (bd.)	85,8 (bd.)	93,7 (bd.)	88,6 (bd.)
*	99,4 (96,8; 100)	bd.	100 (97,9; 100)	bd.	100 (97,9; 100)	100 (97,9; 100)	100 (97,9; 100)	100 (97,9; 100)	96,5 (92,6; 98,7)	94,1 (89,4; 97,1)	93,0 (88,1; 96,3)
*	67,9 (62,0; 73,4)	5,9 (3,4; 9,4)	100 (98,6; 100)	83,8 (78,8; 87,9)	100 (98,6; 100)	100 (98,6; 100)	100 (98,6; 100)	bd.	83,7 (78,7; 87,9)	100 (98,6; 100)	100 (98,6; 100)
	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.	91,2 (bd.)^^	44,6 (bd.)^^	bd.	bd.



**Błonica i tężec.** Odsetek dzieci, u których stwierdzono ochronny poziom przeciwciał odnośnie błonicy w większości badań mieścił się w zakresie 97,1-100%. [REDACTED] był on niższy i wynosił 67,9%. Z kolei u wszystkich zaszczepionych dzieci stwierdzono seroprotekcję względem tężca.

**Krztusiec.** Co najmniej 4-krotny wzrost 2 bezkomórkowych składników krztuśca (toksyny krztuścowej i hemaglutyniny włókienkowej) zaobserwowano u odpowiednio 92,4-100% i 83,9-100% dzieci.

**Poliomyelitis.** U wszystkich dzieci zaobserwowano seroprotekcję względem *poliomyelitis* typ 3. Ochronny poziom przeciwciał odnośnie *poliomyelitis* typ 1 i typ 2 wystąpił u 100% w większości prób klinicznych – tylko w badaniu [REDACTED] odsetek dla pierwszej składowej wyniósł 99,3%, w próbie [REDACTED], dla drugiej składowej 99,1%, zaś w próbie [REDACTED] dla tych składowych był równy 99%.

***Haemophilus influenzae* typ b.** Ochronny poziom przeciwciał przeciw inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b u wszystkich dzieci zaobserwowano tylko w próbie [REDACTED]. W pozostałych badaniach zawierał się on w zakresie 91,2-99,7%.

#### 1.6.4.1.2. Miano przeciwciał

Dane z badań obserwacyjnych odnośnie średniego geometrycznego miana przeciwciał przed i po podaniu pierwotnego szczepienia zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Miano przeciwciał – średnia geometryczna przed (pre) i po (post) szczepieniu pierwotnym; badania bez randomizacji.

Badanie/Parametr	Okres	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
<b>Miano przeciwciał, średnia geometryczna (95% CI)</b>											
anty-D [IU/ml]	przed	0,019 (0,016; 0,022)	bd.	0,028 (0,022; 0,033)	0,004 (0,004; 0,005)	bd.	bd.	0,08 (0,06; 0,09)	bd.	0,139 (0,110; 0,175)	bd.
	po	0,051 (0,045; 0,057)	0,41 (bd.)	0,046 (0,040; 0,053)	0,966 (0,875; 1,066)	1,03 (0,92; 1,24)	0,9 (0,8; 1,0)	0,48 (0,43; 0,54)	0,12 (0,10; 0,14)	0,175 (0,155; 0,199)	bd.
anty-T [IU/ml]	przed	0,657 (0,540; 0,800)	bd.	1,96 (1,69; 2,28)	0,023 (0,016; 0,035)	bd.	bd.	0,38 (0,32; 0,46)	bd.	1,16 (0,989; 1,37)	bd.
	po	2,18 (2,04; 2,33)	1,21 (bd.)	0,93 (0,86; 1,0)	1,5 (1,327; 1,695)	4,3 (3,8; 4,8)	0,8 (0,7; 0,9)	1,65 (1,52; 1,80)	1,11 (1,01; 1,21)	1,79 (1,66; 1,92)	bd.
anty-PRP [µg/ml]	przed	0,217 (0,186; 0,254)	bd.	0,11 (0,09; 0,14)	0,13 (0,10; 0,16)	bd.	bd.	0,09 (0,08; 0,11)	bd.	0,106 (0,090; 0,124)	bd.
	po	2,01 (1,78; 2,27)	bd.	4,17 (3,52; 4,93)	1,94 (1,62; 2,32)	7,3 (5,8; 8,9)	2,0 (1,6; 2,5)	3,69 (3,27; 4,17)	9,53 (7,91; 11,5)	3,93 (3,35; 4,62)	0,90 (bd.) <sup>^</sup>
anty-polio typ 1 [1/dil]	przed	9,29 (8,07; 10,7)	bd.	18,1 (15,1; 21,5)	8,7 (7,2; 10,5)	bd.	bd.	45,9 (39,5; 53,4)	bd.	7,04 (6,08; 8,15)	bd.
	po	569 (495; 654)	677 (bd.)	440,5 (363,4; 533,9)	596 (476; 746)	2118,5 (2573,5; 1734,6)	1453,0 (1235,9; 1708,3)	343 (287; 411)	1207 (987,6; 1474,8)	4198 (3595; 4901)	bd.
anty-polio typ 2 [1/dil]	przed	16,5 (14,2; 19,3)	bd.	20,4 (16,6; 25,2)	12,1 (9,7; 15,1)	bd.	bd.	57,1 (49,8; 65,5)	bd.	10,5 (9,02; 12,1)	bd.
	po	769 (664; 890)	896 (bd.)	458,9 (361,4; 582,6)	561 (434; 725)	1496,0 (1815,6; 1188,4)	1699,1 (1410,9; 2046,3)	315 (257; 385)	1553 (1284; 1880)	3223 (2753; 3773)	bd.

Badanie/Parametr	Okres										
anty-polio typ 3 [1/dil]	przed	10,3 (9,10; 11,7)	bd.	9,9 (8,6; 11,5)	5,4 (4,5; 6,3)	bd.	bd.	41,0 (35,3; 47,7)	bd.	6,77 (6,04; 7,60)	bd.
	po	1788 (1597; 2002)	949 (bd.)	1510,7 (1283,9; 1777,6)	1349 (1094; 1663)	2287,9 (2813,9; 1818,7)	2398,2 (1979,8; 2905,0)	707 (595; 841)	3004 (2444; 3693)	5502 (4608; 6570)	bd.
anty-PT [EU/ml]	przed	3,14 (2,78; 3,54)	2,6 (bd.)	4,9 (4,0; 5,9)	1,9 (1,6; 2,3)	bd.	bd.	1,90 (1,68; 2,15)	bd.	4,29 (3,63; 5,07)	bd.
	po	142 (132; 153)	75,1 (bd.)	321,1 (294,0; 350,8)	87,1 (80,4; 94,3)	95 (85; 106)	382,6 (353,1; 414,6)	87,4 (82,1; 93,1)	175,8 (158,6; 194,9)	184 (170; 199)	bd.
anty-FHA [EU/ml]	przed	5,23 (4,67; 5,85)	4,0 (bd.)	5,1 (4,3; 5,9)	4,4 (3,7; 5,3)	bd.	bd.	5,05 (4,46; 5,71)	bd.	5,91 (5,11; 6,83)	bd.
	po	115 (107; 123)	149,2 (bd.)	97,6 (94,6; 99,2)	166,6 (149,6; 185,5)	201 (175; 228)	161,0 (145,9; 177,6)	118 (110; 128)	118,8 (108,2; 130,4)	156 (145; 168)	bd.

Wyjściowe średnie geometryczne miano analizowanych przeciwciał różniło się nieznacznie między analizowanymi badaniami, jednak we wszystkich próbach po podaniu pierwotnego cyklu szczepienia odnotowano jego duży wzrost w odpowiedzi na każdy antygen stosowanych szczepionek.

#### 1.6.4.2. *Szczepienie uzupełniające*

##### 1.6.4.2.1. Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji

Poniższa tabela przedstawia odsetki dzieci, u których po szczepieniu uzupełniającym stwierdzono seroprotekcję i serokonwersję. Za ochronne uznano następujące stężenia przeciwciał: anty-D  $\geq 0,01$  IU/ml, anty-T  $\geq 0,01$  IU/ml, anty-PRP  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/ml}$ , anty-*poliomyelitis*  $\geq 8$  (1/dil). Dodatkowo w niektórych badaniach odnaleziono dane na temat stężenia anty-D  $\geq 0,1$  IU/ml, anty-T  $\geq 0,1$  IU/ml oraz anty-PRP  $\geq 1,0$   $\mu\text{g/ml}$ , wskazującego na seroprotekcję długoterminową. Serokonwersję zdefiniowano natomiast jako przynajmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA po zaszczepieniu.

Tabela 33. Wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji, przed (pre) i po (post) szczepieniu uzupełniającym; badania bez randomizacji.

Parametr/Badanie	Okres							Pentaxim*	DTaP-IPV-HepB-PRP~T*
Rodzaj antygeny		% (95% CI)							
anty-D ≥ 0,01 [IU/ml]	przed	82,3 (76,3; 87,4)	bd.	95,7 (90,3; 98,6)	bd.	97,4 (93,6; 99,3)	72,7 (65,1; 79,4)	74,7 (68,4; 80,3)	-
	po	100 (98,2; 100)	100 (bd.)	100 (97,9; 100)	100 (bd.)	100 (97,7; 100)	100 (97,7; 100)	100 (98,3; 100)	100 (98,4; 100,0)
anty-D ≥ 0,1 [IU/ml]	przed	14,1 (9,6; 19,8)	bd.	12,8 (7,4; 20,3)	bd.	51,3 (43,2; 59,4)	12,4 (7,8; 18,5)	5,9 (3,2; 9,8)	-
	po	98,0 (95,0; 99,5)	100 (bd.)	100 (97,9; 100)	97 (bd.)	100 (97,7-100)	95,0 (90,4; 97,8)	96,8 (93,6; 98,7)	96,0 (92,5; 98,2)
anty-T ≥ 0,01 [IU/ml]	przed	100 (98,0; 100)	bd.	100 (97,6; 100)	bd.	100 (97,6; 100)	100 (97,7; 100)	100 (98,3; 100)	-
	po	100 (98,2; 100)	100 (bd.)	100 (97,9; 100)	100 (bd.)	100 (97,6; 100)	100 (97,7; 100)	100 (98,3; 100)	100 (98,4; 100,0)
anty-T ≥ 0,1 [IU/ml]	przed	84,2 (78,2; 89,2)	bd.	70,9 (62,9; 78,0)	bd.	100 (97,6; 100)	88,8 (82,9; 93,2)	72,7 (66,2; 78,5)	-
	po	100 (98,2; 100)	100 (bd.)	100 (97,9; 100)	100 (bd.)	100 (97,6; 100)	100 (97,7; 100)	100 (98,3; 100)	100 (98,4; 100,0)
anty-polio typ 1 ≥ 8 [1/dil]	przed	98,4 (95,5; 99,7)	bd.	100 (97,3; 100)	bd.	98,2 (93,5; 99,8)	97,5 (93,8; 99,3)	100 (98,2; 100)	-
	po	100 (98,2; 100)	99 (bd.)^	100 (97,8; 100)	100 (bd.)^	100 (97,7; 100)	100 (97,7; 100)	100 (98,3; 100)	100 (98,6; 100,0)
anty-polio typ 2 ≥ 8 [1/dil]	przed	97,9 (94,6; 99,4)	bd.	97,2 (93,0; 99,2)	bd.	99,1 (94,9; 100)	99,4 (96,6; 100)	99,5 (97,3; 100)	-
	po	100 (98,1; 100)	100 (bd.)^	100 (97,9; 100)	100 (bd.)^	100 (96,6; 100)	100 (97,7; 100)	100 (98,3; 100)	100 (98,2; 100,0)
anty-polio typ 3 ≥ 8 [1/dil]	przed	98,4 (95,5; 99,7)	bd.	100 (97,2-100)	bd.	98,1 (93,3; 99,8)	95,0 (90,4; 97,8)	98,0 (95,0; 99,5)	-
	po	100 (98,1; 100)	100 (bd.)^	100 (97,8; 100)	100 (bd.)^	100 (96,6; 100)	100 (97,7; 100)	100 (98,2; 100)	100 (98,2; 100,0)

Parametr/Badanie	Okres							Pentaxim*	DTaP-IPV-HepB-PRP~T*
Rodzaj antygeny		% (95% CI)							
anty-PRP ≥ 0,15 [µg/ml]	przed	90,0 (85,0; 93,8)	bd.	65,7 (58,2; 72,7)	bd.	92,9 (87,7; 96,4)	94,4 (89,7; 97,4)	75,6 (69,3; 81,1)	-
	po	100 (98,2; 100)	100 (bd.)	100 (97,9; 100)	100 (bd.)	100 (97,7; 100)	100 (97,7; 100)	100 (98,3; 100)	100 (98,4; 100,0)
anty-PRP ≥ 1,0 [µg/ml]	przed	60,0 (52,9; 66,8)	bd.	25,1 (18,9; 32,2)	bd.	62,8 (54,7; 70,4)	57,1 (49,1; 64,9)	18,4 (13,5; 24,2)	-
	po	99,5 (97,3; 100)	100 (bd.)	97,7 (94,3; 99,4)	100 (bd.)	100 (97,7; 100)	99,4 (96,6; 100)	99,5 (97,4; 100)	98,7 (96,1; 99,7)
≥ 4-krotny wzrost miana anty-PT [EU/ml]	przed	-	-	-	-	-	-	-	-
	po	96,8 (93,2; 98,8)	100 (bd.)	98,4 (94,4; 99,8)	100 (bd.)	99,2 (95,4; 100)	96,3 (92,1; 98,6)	95,7 (91,9; 98,0)	95,7 (92,1; 98,0)
≥ 4-krotny wzrost miana anty-FHA [EU/ml]	przed	-	-	-	-	-	-	-	-
	po	91,7 (86,8; 95,2)	bd.	95,7 (90,8; 98,4)	bd.	92,3 (86,9; 95,9)	93,1 (88,0; 96,3)	94,0 (89,9; 96,7)	88,0 (83,0; 91,9)

**Błonica i tężec.** Przed podaniem szczepienia uzupełniającego ochronny poziom przeciwciał odnośnie błonicy występował u 72,7-97,4% dzieci. Z kolei seroprotekcję względem tężca stwierdzono u wszystkich dzieci. Po podaniu szczepienia uzupełniającego seroprotekcję względem antygenów obu chorób uzyskały wszystkie dzieci.

**Krztusiec.** W przypadku toksyny krztuścowej serokonwersja po szczepieniu uzupełniającym wystąpiła u 95,7-100% dzieci, a w przypadku hemaglutyniny włóknikowej u 88,0-95,7% dzieci.

**Poliomyelitis.** Przed podaniem szczepienia uzupełniającego seroprotekcja względem poszczególnych typów *poliomyelitis* utrzymywała się u około 97,5-100% (typ 1), u 97,2-99,5% (typ 2) oraz 95-100% (typ 3) dzieci. Po zaszczepieniu uzupełniającym w każdym analizowanym badaniu seroprotekcję uzyskały wszystkie dzieci.

***Haemophilus influenzae* typ b.** Pomimo różnic w częstości utrzymywania seroprotekcji w okresie od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego do okresu przed podaniem szczepienia uzupełniającego (65,7-94,4%), po szczepieniu uzupełniającym ochronny poziom przeciwciał przeciw inwazyjnym zakażeniom *Haemophilus influenzae* typ b zaobserwowano u wszystkich dzieci.

#### 1.6.4.2.2. Miano przeciwciał

Poniższa tabela zawiera dane dotyczące średniego geometrycznego miana przeciwciał przed szczepieniem uzupełniającym oraz po jego podaniu.

Tabela 34. Miano przeciwciał – średnia geometryczna przed (pre) i po (post) szczepieniu uzupełniającym; badania bez randomizacji.

Parametr/Badanie	Okres							Pentaxim <sup>^^</sup>	DTaP-IPV-HepB-PRP~T <sup>^^</sup>
<b>Miano przeciwciał, średnia geometryczna (95% CI)</b>									
anty-D [IU/ml]	przed	0,028 (0,023; 0,034)	bd.	0,04 (0,03; 0,05)	bd.	0,09 (0,0; 0,1)	0,02 (0,02; 0,03)	0,018 (0,015; 0,022)	-
	po	3,940 (3,286; 4,723)	3,44 (2,85; 4,16)	3,72 (3,18; 4,35)	1,07 (0,82; 1,40)	2,7 (2,4; 3,2)	2,67 (0,10; 0,14)*	2,11 (1,74; 2,56)	1,92 (1,58; 2,32)
anty-T [IU/ml]	przed	0,29 (0,24; 0,34)	bd.	0,17 (0,15; 0,20)	bd.	0,4 (0,4; 0,5)	0,30 (0,26; 0,35)	0,171 (0,153; 0,192)	-
	po	13,91 (12,51; 15,46)	10,4 (9,12; 11,9)	9,23 (8,10; 10,51)	7,47 (6,16; 9,06)	6,2 (5,7; 6,9)	9,99 (8,97; 11,13)	4,54 (4,07; 5,08)	4,81 (4,37; 5,31)
anty-PRP [µg/ml]	przed	1,75 (1,34; 2,29)	bd.	0,35 (0,26; 0,46)	bd.	1,6 (1,3; 2,1)	1,21 (0,98; 1,50)	0,326 (0,270; 0,394)	-
	po	70,56 (60,22; 82,67)	69,8 (58,1; 83,8)	47,01 (37,70; 58,62)	31,32 (23,83; 41,16)	58,0 (47,7; 70,4)	62,23 (52,81; 73,33)	41,4 (35,0; 48,8)	27,4 (23,0; 32,7)
anty-polio typ 1 [1/dil]	przed	334,4 (249,6; 448,1)	bd.	233,85 (166,86; 327,73)	bd.	175,9 (133,7; 231,4)	166,46 (130,17; 212,87)	232 (193; 279)	-
	po	7777,0 (6705,8; 9019,3)	2655 (2020; 3489)	8928,86 (7639,93; 10435,25)	2359,45 (1685,43; 3303,00)	3138,25 (2696,5; 3652,2)	4620,75 (3901,03; 5473,27)	9996 (8521; 11725)	7243 (6218; 8436)
anty-polio typ 2 [1/dil]	przed	357,4 (263,0; 485,7)	bd.	302,95 (217,92; 412,16)	bd.	433,3 (315,6; 594,8)	250,01 (198,31; 315,18)	292 (234; 366)	-
	po	8638,3 (7352,4; 10149,1)	2738 (2189; 3426)	6608,29 (5633,61; 7751,59)	2760,37 (2093,08; 3640,38)	5121,7 (4329,4; 6059,1)	6086,64 (5179,62; 7152,49)	11229 (9574; 13170)	8512 (7281; 9952)
anty-polio typ 3 [1/dil]	przed	271,9 (207,1; 357,0)	bd.	360,10 (254,69; 509,15)	bd.	289,2 (210,5; 397,4)	156,07 (121,15; 201,06)	223 (174; 284)	-
	po	11523,6 (9785,4;	4610 (3711; 5725)	12119,89 (10247,37;	3980,34 (3115,19;	9490,4 (7402,0;	5596,51 (4598,79;	14482 (12067; 17380)	10975 (9066; 13286)



Parametr/Badanie	Okres							Pentaxim^^	DTaP-IPV-HepB-PRP~T^^
		13570,7)		14334,58)	5085,75)	12168,2)	6810,69)		
anty-PT [EU/ml]	przed	11,7 (10,1; 13,6)	bd.	11,21 (9,64; 13,05)	bd.	3,8 (3,2; 4,5)	14,01 (11,98; 16,37)	12,9 (11,3; 14,7)	-
	po	353,1 (320,9; 388,6)	196 (163; 235)	465,51 (419,47; 516,61)	136,85 (117,23; 159,75)	181,2 (159,4; 205,9)	307,35 (281,01; 336,16)	325 (292; 362)	226 (205; 249)
anty-FHA [EU/ml]	przed	18,2 (15,1; 21,9)	bd.	12,89 (10,41; 15,96)	bd.	18,0 (15,4; 20,9)	13,94 (11,70; 16,60)	19,0 (16,7; 21,6)	-
	po	363,4 (324,2; 407,3)	206 (179; 237)	520,35 (465,28; 581,95)	282,33 (236,07; 337,64)	289,7 (261,4; 321,0)	271,86 (246,91; 299,32)	333 (305; 363)	335 (305; 368)

W okresie miesiąca od zaszczepienia dzieci dawką szczepienia uzupełniającego znaczny wzrost średnich geometrycznych mian poszczególnych przeciwciał zaobserwowano dla każdego z analizowanych antygenów.

### 1.6.4.3. Ocena długoterminowa

#### 1.6.4.3.1. Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji

W poniższej tabeli przedstawiono informacje na temat seroprotekcji długoterminowej u dzieci między 5.-6. rokiem życia (██████████) oraz między 4.-6. rokiem życia (██████████).

Tabela 35. Wskaźnik seroprotekcji, ocena długoterminowa; badania bez randomizacji.

Badanie	Okres	██████████ <sup>^</sup>	██████████ <sup>^</sup>	██████████
Rodzaj antygeny		% (95% CI)		
anty-D ≥ 0,01 [IU/ml]		93 (bd.)	95 (bd.)	92,7 (86,6; 96,6)
anty-D ≥ 0,1 [IU/ml]		49 (bd.)	28 (bd.)	60,2 (50,9; 68,9)
anty-T ≥ 0,01 [IU/ml]		99 (bd.)	99 (bd.)	100 (97,0; 100)
anty-T ≥ 0,1 [IU/ml]		76 (bd.)	47 (bd.)	99,2 (95,5; 100)
anty-polio typ 1 ≥ 8 [1/dil]	██████████, ██████████ 5.-6. rok życia ██████████ 4.-6. rok życia	94 (bd.)	94 (bd.)	100 (97,0; 100)
anty-polio typ 2 ≥ 8 [1/dil]		96 (bd.)	96 (bd.)	100 (97,0; 100)
anty-polio typ 3 ≥ 8 [1/dil]		99 (bd.)	96 (bd.)	100 (97,0; 100)
anty-PRP ≥ 0,15 [µg/ml]		100 (bd.)	97 (bd.)	bd.
anty-PRP ≥ 1,0 [µg/ml]		78 (bd.)	60 (bd.)	bd.
anty-PT ≥ 4 [EU/ml]		45 (bd.)	41 (bd.)	bd.
anty-FHA ≥ 4 [EU/ml]		bd.	bd.	bd.

<sup>^</sup> dla anty-polio ≥ 5 [1/dil].

W długoterminowym okresie obserwacji ochronny poziom przeciwciał względem tężca, błonicy, *poliomyelitis* i PRP występował u większości zaszczepionych dzieci (odpowiednio 99-100%, 92,7-95%, 96-100% bez względu na typ i 97-100%). Seroprotekcja odnośnie toksoidu krztuścowego była mniejsza i wynosiła ok. 41-45%.

### 1.6.4.3.2. Miano przeciwciał

W poniższej tabeli zebrano dane dotyczące średniego geometrycznego miana przeciwciał u dzieci między 5.-6. rokiem życia (██████████) oraz między 4.-6. rokiem życia (██████████).

Tabela 36. Miano przeciwciał – średnia geometryczna, ocena długoterminowa; badania bez randomizacji.

Parametr/Badanie	Okres	██████████	██████████	██████████
anty-D [IU/ml]		0,08 (0,06; 0,1)	0,05 (0,04; 0,06)	0,15 (0,109; 0,204)
anty-T [IU/ml]		0,21 (0,18; 0,26)	0,09 (0,08; 0,11)	0,65 (0,556; 0,769)
anty-PRP [μg/ml]		2,43 (2,01; 2,94)	1,55 (1,30; 1,86)	bd.
anty-polio typ 1 [1/dil]	██████████ 5.-6. rok życia	71,80 (56,4; 91,4)	57,79 (46,98; 71,08)	583 (467-729)
anty-polio typ 2 [1/dil]	██████████ 4.-6. rok życia	84,70 (67; 107)	77,59 (63,34; 95,05)	714 (566; 900)
anty-polio typ 3 [1/dil]		187 (149; 234)	122,98 (100,56; 150,40)	481 (374; 619)
anty-PT [EU/ml]		2,90 (2,41; 3,48)	2,71 (2,28; 3,21)	10,9 (9,11; 13,1)
anty-FHA [EU/ml]		21,50 (17; 27,1)	43,32 (36,25; 51,78)	24,3 (19,7; 29,9)

Po około 2-4 latach od szczepienia uzupełniającego średnie geometryczne miana analizowanych przeciwciał nadal były większe niż przyjęte ochronne poziomy wobec poszczególnych antygenów.

### 1.6.5. Bezpieczeństwo

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono w większości analizowanych badań obserwacyjnych – wyjątek stanowi próba [REDACTED], oraz badania [REDACTED] [REDACTED], w których podano co prawda wyniki analizy bezpieczeństwa, jednak nie dotyczyły one analizowanej w raporcie szczepionki.

W zależności od badania w ocenie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego uwzględniono działania niepożądane (AEs) występujące bezpośrednio (*immediate*) po podaniu szczepionki – tj. po 15-30 minutach (w próbach [REDACTED] podkreślono, że była to ocena wykonywana przez personel medyczny danego ośrodka klinicznego). Dodatkowo oceniano wytypowane uprzednio miejscowe i ogólne działania niepożądane (*solicited adverse events*) raportowane w dzienniczkach przez opiekunów dzieci w okresie 3-8 dni od szczepienia, a także dowolne działania niepożądane (*unsolicited adverse events*) zgłaszane w dłuższym okresie czasu – do 30-42 dni od podania szczepionki.

W poniższej analizie bezpieczeństwa uwzględniono dane o częstości występowania działań niepożądanych w całym cyklu szczepienia pierwotnego – jeżeli nie można było odnaleźć takich danych lub ich obliczyć, nie przedstawiono informacji z poszczególnych podań szczepienia pierwotnego. Nie przedstawiono także danych podawanych w publikacjach wspólnie dla poszczególnych grup wyróżnionych w badaniu, bez przedstawienia osobnych informacji dla analizowanej w niniejszym raporcie szczepionki.

#### 1.6.5.1. Szczepienie pierwotne

W badaniu [REDACTED] podano, że szczepionki były dobrze tolerowane. W większości prób nie odnotowano przypadków epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych ([REDACTED], [REDACTED]), podobnie jak napadów padaczkowych (jedynie w badaniu [REDACTED] u jednego dziecka wystąpił taki napad 22 dni po podaniu 3. iniekcji – nie był on jednak związany z zastosowanym szczepieniem). Ponadto autorzy próby [REDACTED] nie odnotowali żadnego przypadku powikłań neurologicznych lub reakcji alergicznych. W badaniu [REDACTED] podano, że większość uprzednio wytypowanych i dowolnych działań niepożądanych miała charakter łagodny. Szczegółowe informacje na temat częstości poszczególnych działań niepożądanych obserwowanych po szczepieniu pierwotnym przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

### 1.6.5.1.1. Działania niepożądane występujące bezpośrednio po podaniu szczepionki

W próbie ██████ nie stwierdzono żadnych działań tego typu, natomiast w badaniach ██████, ██████, ██████ podano, że działania takie zaobserwowano u odpowiednio 3,1%, 0,8% i 2,2% dzieci. W próbach ██████ podano, że były to tylko przypadki rumienia (zaczerwienienia). Autorzy badania ██████ zaznaczyli również, że nie odnotowano żadnego ogólnego (*systemic*) działania niepożądanego występującego bezpośrednio po podaniu szczepionki.

### 1.6.5.1.2. Działania niepożądane w miejscu iniekcji w okresie 3-8 dni od szczepienia

Poniższa tabela przedstawia liczbę i odsetek iniekcji w szczepieniu pierwotnym, po których stwierdzono poszczególne działania niepożądane w miejscu iniekcji (ogółem i w ciężkim stopniu nasilenia), uprzednio wytypowane (*solicited adverse events*).

Tabela 37. Działania niepożądane w miejscu iniekcji, szczepienie pierwotne; badania bez randomizacji.

█████	Liczba dawek	Działania niepożądane w miejscu iniekcji					
		łącznie AEs	zaczerwienienie/rumień	obrzęk	tkliwość	stwardnienie	ból
% (95% CI)							
Bez względu na stopień ciężkości							
█████	228*	bd.	0,0 (bd.) <sup>^</sup>	1,3* (bd.) <sup>^</sup>	bd.	bd.	bd.
█████ <sup>^^</sup>	1185	17,4* (bd.)	0,4* (bd.)	1,9* (bd.)	bd.	2,4* (bd.)	16,5* (bd.)
█████	352*	6,6* (bd.)	2,6* (bd.) <sup>^^</sup>	4,8* (bd.) <sup>^^</sup>	bd.	bd.	bd.
█████	658	bd.	6,1 (bd.)	5,0 (bd.)	17,3 (bd.)	bd.	bd.
█████	628	57,5 (53,5; 61,4)	27,5 (24,1; 31,2)	25,8 (22,4; 29,4)	48,2 (44,3; 52,2)	bd.	bd.
█████ <sup>**</sup>	1259	15,8 (bd.)	6,8 (bd.) <sup>^^</sup>	bd.	bd.	13,8 (bd.) <sup>^^</sup>	bd.
█████	538	43,9 (39,6; 48,2)	29,2 (25,4; 33,2)	13,8 (11,0; 17,0)	27,1 (23,4; 31,1)	bd.	bd.
█████	923*	83,3 (78,7; 87,3) <sup>#</sup>	33,7* (bd.)	22,5* (bd.)	bd.	33,1* (bd.)	38,8* (bd.)
Średni ważony odsetek (95% CI)*		26 (11; 44)	12,1 (3,5; 25,1)	9,0 (3,0; 17,7)	30 (14; 50)	14 (2; 35)	27 (9; 51)
Ciężkie ( <i>severe</i> )***							
█████ <sup>^^</sup>	1185	0,5* (bd.)	0,0 (bd.)	0,0 (bd.)	bd.	0,0 (bd.)	0,5* (bd.)

Badanie	Liczba dawek	Działania niepożądane w miejscu iniekcji					
		łącznie AEs	zaczerwienienie/rumień	obrzęk	tkliwość	stwardnienie	ból
% (95% CI)							
████████	658	bd.	0,0 (bd.)	0,2 (bd.)	0,3 (bd.)	bd.	bd.
██████	628	0,6 (0,2; 1,6)	0,0 (0,0; 0,6)	0,0 (0,0; 0,6)	0,6 (0,2; 1,6)	bd.	bd.
██████	538	0,2 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,7)	0,0 (0,0; 0,7)	0,2 (0,0; 1,0)	bd.	bd.
██████	923*	bd.	0,6* (bd.)	0,4* (bd.)	bd.	0,5* (bd.)	5,9* (bd.)

Na podstawie przeprowadzonych obliczeń można stwierdzić, że działania niepożądane pojawiały się po około 1/4 iniekcji. Trzema najczęstszymi działaniami niepożądanymi w miejscu podania szczepionki były: tkliwość (30% [95% CI: 14%; 50%] iniekcji), ból (27% [95% CI: 4%; 51%]) oraz stwardnienie (14% [95% CI: 2%; 35%]).

W większości badań rzadko obserwowano ciężkie (*severe*) działania niepożądane w miejscu iniekcji ( $\leq 0,6\%$  iniekcji) – jedynie w próbie ██████████ ból odnotowano w przypadku większego odsetka podań szczepionki (5,9%).

### 1.6.5.1.3. Ogólne działania niepożądane w okresie 3-8 dni od szczepienia

Liczbę i odsetek dawek, po których wystąpiły wcześniej wytypowane ogólne działania niepożądane (*solicited adverse events*) przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Ogólne działania niepożądane, szczepienie pierwotne; badania bez randomizacji.

Badanie	Liczba dawek	Ogólne działania niepożądane						
		łącznie AEs	gorączka <sup>###</sup>	wymioty	nadmierna płacziwość	senność	utrata apetytu	drażliwość
% (95% CI)								
Bez względu na stopień ciężkości								
██████*	228	bd.	5,7 (bd.)	bd.	0,4 (bd.)	1,3 (bd.) <sup>^</sup>	0,4 (bd.)	4,4 (bd.)
██████ <sup>^^</sup>	1185 <sup>^</sup>	24* (bd.)	12* (bd.)	bd.	bd.	5* (bd.)	6* (bd.)	14* (bd.)
██████	352	bd.	8,0 (bd.)	bd.	bd.	bd.	bd.	bd.

Badanie	Liczba da- wek	Ogólne działania niepożądane						
		łącznie AEs	gorączka <sup>###</sup>	wymioty	nadmierna płacizliwość % (95% CI)	senność	utrata apetytu	drażliwość
[REDACTED]	658	bd.	15,3 (bd.)	13,2 (bd.)	12,3 (bd.)	10,2 (bd.)	9,0 (bd.)	13,7 (bd.)
[REDACTED]	630	60,2 (56,2; 64,0)	14,6 (11,9; 17,6)	21,7 (18,6; 25,2)	37,9 (34,1; 41,9)	25,6 (22,2; 29,2)	19,0 (16,1; 22,3)	34,1 (30,4; 38,0)
[REDACTED] <sup>**</sup>	1259	42,2 (bd.)	14,5 (bd.) <sup>****</sup>	5,9 <sup>^^</sup>	0,0 (bd.)	9,9 (bd.)	8,6 (bd.)	23,7 (bd.) <sup>##</sup>
[REDACTED]	538	45,4 (41,1; 49,7)	11,5 (9,0; 14,5)	14,7 (11,8; 18,0)	34,9 (30,9; 39,1)	13,2 (10,5; 16,4)	13,6 (10,8; 16,8)	32,2 (28,2; 36,3)
[REDACTED]	923*	91,3 (87,7; 94,2) <sup>#</sup>	25,8* (bd.)	28,1* (bd.) <sup>^^</sup>	29,6* (bd.)	26,8* (bd.)	19,1* (bd.)	37,1* (bd.)
<b>Ciężkie (severe)<sup>***</sup></b>								
[REDACTED] <sup>^^</sup>	1185 <sup>^^</sup>	0,6* (bd.)	0,3* (bd.)	bd.	bd.	0,0 (bd.)	0,0 (bd.)	0,3* (bd.)
[REDACTED]	658	bd.	0,3 (bd.)	0,2 (bd.)	0,2 (bd.)	0,2 (bd.)	0,2 (bd.)	0,0 (bd.)
[REDACTED]	630	3,0 (1,8; 4,7)	0,6 (0,2; 1,6)	0,5 (0,1; 1,4)	1,3 (0,5; 2,5)	0,5 (0,1; 1,4)	0,6 (0,2; 1,6)	1,0 (0,4; 2,1)
[REDACTED]	538	1,3 (0,5; 2,7)	0,9 (0,3; 2,2)	0,0 (0,0; 0,7)	0,2 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,7)	0,2 (0,0; 1,0)	0,4 (0,0; 1,3)
[REDACTED]	923*	bd.	0,3* (bd.) <sup>@</sup>	1,5* (bd.) <sup>^^</sup> / <sup>@</sup>	0,4* (bd.) <sup>@</sup>	8,1* (bd.) <sup>@</sup>	0,9* (bd.) <sup>@</sup>	1,4* (bd.) <sup>@</sup>

Ogólne działania niepożądane stwierdzono w przypadku około 43% wykonanych iniekcji. Najczęstszymi AEs z tej grupy były: drażliwość (22% [95% CI: 14%; 30%] iniekcji), nadmierna płacizliwość (20% [95% CI: 8,5%; 34,8%]) oraz wymioty (16% [95% CI: 8%; 26%]).

Podobnie, jak w przypadku działań niepożądanych w miejscu iniekcji, w większości analizowanych badań ciężkie ogólne działania niepożądane występowały rzadko ( $\leq 3,0\%$  iniekcji) – tylko w próbie

niektóre poszczególne działania niepożądane stwierdzono w przypadku większego odsetka iniekcji (drażliwość 1,4% wymioty 1,5% oraz senność 8,1%).

#### 1.6.5.1.4. Poważne (*serious*) działania niepożądane

W badaniu podano, że nie zaobserwowano żadnego poważnego (*serious*) działania niepożądanego. Z kolei w próbach stwierdzono je u odpowiednio 4,9%, 9,4% (w obrębie dowolnych działań zgłaszanych przez opiekunów dziecka), 5,4% i 7,1% dzieci. Do najczęstszych należały infekcje wirusowe, odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików oraz zapalenie żołądka i jelit.

Dane zebrano zbiorczo w tabeli poniżej.

Tabela 39. Poważne działania niepożądane, szczepienie pierwotne; badania bez randomizacji.

Badanie	Poważne działania niepożądane	
	łącznie	Najczęstsze
	4,9%*	odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików, zapalenie żołądka i jelit
	9,4%**	odoskrzelowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików, zapalenie żołądka i jelit, padaczka
	5,4%	infekcje wirusowe, zapalenie oskrzelików, infekcje dróg oddechowych, zapalenie żołądka i jelit
	7,1%	zapalenie oskrzelików, zapalenie płuc, zapalenie żołądka i jelit

W badaniach oceniających związek między poważnymi (*serious*) działaniami niepożądanymi a prowadzonym szczepieniem stwierdzono, że żadne z tych działań nie było związane ze szczepionką Pentaxim ( dane przedstawiono łącznie dla obu analizowanych w badaniu grup, stąd nie było możliwe przedstawienie danych na temat częstości działań niepożądanych w grupach będących przedmiotem oceny w niniejszym raporcie, w próbie nie podano informacji na temat częstości poważnych AEs). W badaniu podano, że wszystkie poważne działania niepożądane ustąpiły.

#### 1.6.5.1.5. Dowolne działania niepożądane występujące do 30 dni od szczepienia

Dane na temat powyższych działań niepożądanych przedstawiono w badaniach .



W próbie [REDACTED] takie działania niepożądane wystąpiły u 53,1% zaszczepionych dzieci. Jeden przypadek (plamista wysypka o łagodnym nasileniu) był uznany za związany z podawaną szczepionką. W badaniu podano także, że odnotowano 4 przypadki stwierdzenia lub prawdopodobieństwa wystąpienia tropikalnej choroby wirusowej Chikungunya.

W badaniu [REDACTED] działania niepożądane zgłaszane przez opiekunów odnotowano u 53,7% dzieci. Tylko dwa (0,5%) z nich uznano za związane z wykonanym szczepieniem. Najczęstszymi były infekcje górnych dróg oddechowych (20,6% dzieci), zapalenie śluzówki nosa i gardła (16,4%), gorączka (14,1%) oraz kaszel (11,6%).

Informacje na temat najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych przez opiekunów dziecka odnaleziono także w próbie [REDACTED], którymi były: infekcje górnych dróg oddechowych (33,3%), gorączka (22,6%) oraz biegunka (4,8%). Ogółem opiekunowie zaobserwowali je u 63,4% dzieci.

W próbie [REDACTED] podano, że u 0,9% dzieci raportowano działania niepożądane w miejscu iniekcji, natomiast u 73,1% wystąpiły ogólne działania niepożądane (8 przypadków ogólnych AEs uznano za związane ze szczepieniem, w tym: biegunka, zapalenie żołądka i jelit, infekcja dolnych dróg oddechowych, zapalenie ucha środkowego, zapalenie śluzówki nosa, zapalenie migdałków i wysypka uogólniona – żadne z nich nie było ciężkie).

W badaniu [REDACTED] w okresie 7 dni od podania szczepionki w przypadku 22,4% dzieci zgłoszono działania niepożądane ogółem, zaś u 3,5% dzieci reakcje niepożądane (zdefiniowane jako AEs związane ze szczepieniem). W publikacji podano także dane na temat częstości ciężkich działań niepożądanych, które, zgodnie z przedstawioną definicją, można uznać za występujące do 30 dni po każdym szczepieniu – obejmowały one reakcje w miejscu iniekcji, które stwierdzono u 17,3% dzieci oraz działania ogólne u 30,8% dzieci.

#### 1.6.5.1.6. Działania niepożądane wymagające porady lekarskiej

W próbie [REDACTED] przedstawiono informacje na temat działań niepożądanych wymagających porady lekarskiej – odnotowano je u 12 dzieci (7,4%). Należały do nich: po pierwszym podaniu 2 przypadki zapalenia oskrzelików, po drugim gorączka, zapalenie ucha środkowego w stopniu ciężkim, grypa, infekcje górnych dróg oddechowych oraz zapalenie żołądka i jelit w stopniu ciężkim, po trzecim podaniu trzy przypadki infekcji górnych dróg oddechowych i 2 przypadki zapalenia żołądka i jelit w stopniu ciężkim. Poza jednym (zapalenie żołądka i jelit) wszystkie wystąpiły między 4. a 7. dniem od szczepienia. Żadne z nich nie zostało uznane za związane ze szczepieniem.

#### 1.6.5.1.7. Zgony

W próbie ██████████ stwierdzono 2 zgony (0,9% zaszczepionych). Były one spowodowane zapaleniem żołądka i jelit (w jednym przypadku w czasie hospitalizacji dodatkowo wystąpiło odwodnienie z kwasicą) – żaden nie został uznany za związany ze szczepieniem. W pozostałych badaniach nie odnotowano przypadków zgonu (w badaniu ██████████ podano co prawda, że jedno dziecko zmarło w wyniku nagłej śmierci łóżeczkowej, która nie została uznana za związaną ze stosowaną szczepionką, jednak dane z badania nie pozwoliły ustalić czy zgon dotyczył grupy uwzględnionej w niniejszej analizie).

### 1.6.5.2. Szczepienie uzupełniające

W badaniu ██████████ szczepionki były dobrze tolerowane przez dzieci. Ponadto w próbach ██████████ ██████████ zaznaczono, że po szczepieniu uzupełniającym nie zaobserwowano żadnego przypadku napadu padaczkowego i/lub epizodu hipotoniczno-hiporeaktywnego; w pierwszej z wymienionych prób nie zaobserwowano także żadnych powikłań neurologicznych i reakcji alergicznych. Pozostałe dane odnośnie częstości poszczególnych działań niepożądanych obserwowanych po szczepieniu uzupełniającym zawierają poniższe podrozdziały.

#### 1.6.5.2.1. Działania niepożądane występujące bezpośrednio po podaniu szczepionki

Dane dotyczące powyższego punktu końcowego odnaleziono jedynie w próbie ██████████, gdzie u 24,4% dzieci odnotowano działania niepożądane w czasie 30 minut od wykonania iniekcji. Najczęstszymi AEs w miejscu iniekcji były: ból (18,6%), zaczerwienienie (8,3%), obrzęk (3,2%) oraz stwardnienie (0,6%). Z kolei ogólne działania niepożądane, których częstość w ciągu 30 minut od iniekcji była największa, obejmowały: drażliwość (12,2%), gorączka (1,3%) oraz senność (1,3%).

#### 1.6.5.2.2. Działania niepożądane w miejscu iniekcji w okresie 7-8 dni od szczepienia

Tabela poniżej przedstawia szczegółowe informacje na temat liczby i odsetka dzieci, u których stwierdzono poszczególne działania niepożądane w miejscu iniekcji, wcześniej wytypowane (*solicited adverse events*).

Tabela 40. Działania niepożądane w miejscu iniekcji, szczepienie uzupełniające; badania bez randomizacji.

Badanie	N	łącznie AEs	Działania niepożądane w miejscu iniekcji				
			zaczerwienie- nie- nie/rumień	obrzęk	tkliwość	stwardnienie	ból
% (95% CI)							
Bez względu na stopień ciężkości							
██████████	115	bd.	7,8 <sup>^</sup> (bd.)	4,3 <sup>^</sup> (bd.)	bd.	bd.	bd.
██████████	207	bd.	8,7 (5,2; 13,4)	11,1 (7,2; 16,2)	21,7 (16,3; 28,0)	bd.	bd.
██████████	180	bd.	39,4 (32,3; 47,0)	39,4 (32,3; 47,0)	60,6 (53,0; 67,7)	bd.	bd.
██████████	156	bd.	11,5 (bd.)	9,6 (bd.)	bd.	4,5 (bd.)	47,4 (bd.)
██████████	164	64 (bd.)	36,6 (29,2; 44,5)	22,0 (15,9; 29,1)	55,5 (47,5; 63,2)	bd.	bd.

Działania niepożądane w miejscu iniekcji							
Badanie	N	łącznie AEs	zaczerwienie- nie/ rumień	obrzęk	tkliwość	stwardnienie	ból
% (95% CI)							
██████████	454	59,7 (55,0; 64,2)	35,0 (30,6; 39,6)	33,5 (29,1; 38,0)	bd.	bd.	50,4 (45,7; 55,1)
██████████							
Ciężkie ( <i>severe</i> )**							
██████████	207	bd.	1,0 (0,1; 3,4)	0,5 (0,0; 2,7)	0,0 (0,0; 1,8)	bd.	bd.
██████████	180	bd.	3,3 (1,2; 7,1)	3,9 (1,6; 7,8)	7,2 (3,9; 12,0)	bd.	bd.
██████████	156	bd.	0,0 (bd.)	0,0 (bd.)	bd.	0,0 (bd.)	1,3 (bd.)
██████████	164	bd.	1,2 (0,3; 4,3)	1,2 (0,3; 4,3)	3,0 (1,3; 6,9)	bd.	bd.
██████████	454	11,9 (bd.)	5,7 (bd.)	5,5 (bd.)	bd.	bd.	4,4 (bd.)

Działania niepożądane w miejscu iniekcji wystąpiły u 61% (95% CI: 57%; 65%) dzieci. Trzema najczęstszymi działaniami niepożądanymi w miejscu podania szczepionki były: ból (50% [95% CI: 46%; 54%]), tkliwość (45% [95% CI: 21%; 70%]) oraz rumień (22% [95% CI: 11%; 35%]).

Ogółem ciężkie działania niepożądane w miejscu iniekcji odnotowano u 11,9% dzieci (██████████). Większość poszczególnych działań nie występowała częściej niż u 4% dzieci – tylko w badaniu ██████████ rumień i obrzęk zaobserwowano u odpowiednio 5,7% i 5,5% dzieci, a w badaniu ██████████ tkliwość u 7,2% zaszczepionych.

#### 1.6.5.2.3. Ogólne działania niepożądane w okresie 7-8 dni od szczepienia

Tabela zamieszczona poniżej zawiera dane dotyczące oceny częstości występowania wcześniej wytypowanych ogólnych działań niepożądanych (*solicited adverse events*).

Tabela 41. Ogólne działania niepożądane, szczepienie uzupełniające; badania bez randomizacji.

Badanie	N	łącznie AEs	Ogólne działania niepożądane					
			gorączka**	wymioty	nadmierna płacziwość % (95% CI)	senność	utrata apetytu	drażliwość
<b>Bez względu na stopień ciężkości</b>								
██████	115	bd.	7,8 (3,60; 14,30)	bd.	0,9 (0,02; 4,74)	6,1 (2,48; 12,14)^	1,7 (0,21; 6,14)	4,7 (1,90; 11,00)
██████	207	bd.	19,3 (14,2; 25,4)	7,2 (4,1; 11,7)	10,6 (6,8; 15,6)	8,7 (5,2; 13,4)	9,7 (6,0; 14,5)	12,1 (8,0; 17,3)
██████	180	bd.	29,4 (22,9; 36,7)	11,7 (7,4; 17,3)	36,1 (29,1; 43,6)	26,1 (19,9; 33,2)	32,8 (26,0; 40,2)	31,7 (24,9; 39,0)
██████	156	bd.	28,8 (bd.)	bd.	bd.	18,6 (bd.)	bd.	31,4 (bd.)
██████	164	53,7 (bd.)	25,6 (19,1; 33,0)	14,0 (9,1; 20,3)	34,1 (26,9; 41,9)	14,6 (9,6; 21,0)	22,0 (15,9; 29,1)	29,3 (22,4; 36,9)
██████	454	55,3 (50,6; 59,9)	20,0 (16,5; 24,0)	7,9 (5,6; 10,8)	25,1 (21,2; 29,4)	21,1 (17,5; 25,2)	24,4 (20,6; 28,7)	35,9 (31,5; 40,5)
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
<b>Ciężkie (severe)***</b>								
██████	207	bd.	1,4 (0,3; 4,2)	0,5 (0,0; 2,7)	0,5 (0,0; 2,7)	0,0 (0,0; 2,7)	0,5 (0,2; 2,7)	0,0 (0,0; 1,8)
██████	180	bd.	1,7 (0,3; 4,8)	1,1 (0,1; 4,0)	1,7 (0,3; 4,8)	1,1 (0,1; 4,0)	3,3 (1,2; 7,1)	1,1 (0,1; 4,0)
██████	156	bd.	3,2 (bd.)	bd.	bd.	0,6 (bd.)	bd.	1,9 (bd.)
██████	164	bd.	1,8 (0,6; 5,2)	0,6 (0,1; 3,3)	2,4 (0,9; 6,1)	0,6 (0,1; 3,3)	2,4 (0,9; 6,1)	2,4 (0,9; 6,1)
██████	454	7,0 (bd.)	2,9 (bd.)	0,0 (bd.)	1,1 (bd.)	1,8 (bd.)	2,6 (bd.)	1,5 (bd.)
██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████

Najczęstszymi ogólnymi działaniami niepożądanymi występującymi po szczepieniu uzupełniającym były: drażliwość (23% [95% CI: 13%; 34%]) i gorączka (22% [95% CI: 16%; 28%]), a także nadmierna płacziwość (18,9% [95% CI: 7,9%; 33,3%]). Ogólne działania niepożądane wystąpiły łącznie u 55% (95% CI: 51%; 59%) dzieci.

Dane z badania [redacted] wskazują, że ogólne działania niepożądane w ciężkim stopniu nasilenia wystąpiły u 7% zaszczepionych dzieci. Częstość występowania poszczególnych ciężkich AEs tego typu była niewielka ( $\leq 2,6\%$ ).

#### 1.6.5.2.4. Poważne (*serious*) działania niepożądane

W badaniach [redacted] poważne działania niepożądane obserwowano u odpowiednio 0,5%, 0,6%, 3,8%, 1,8% i 0,9% dzieci. Obejmowały one: gruźlicę płuc, płątowe zapalenie płuc, atak astmy, wirusowe zapalenie płuc, drgawki gorączkowe i bezgorączkowe oraz zapalenie ucha środkowego.

Zbiorczo dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 42. Poważne działania niepożądane, szczepienie uzupełniające; badania bez randomizacji.

Badanie	Poważne działania niepożądane	
	łącznie	Najczęstsze
[redacted]	[redacted]	1 przypadek płátowego zapalenia płuc
[redacted]	[redacted]	1 przypadek gruźlicy płuc
[redacted]	[redacted]	bd.
[redacted]	[redacted]	wirusowe zapalenie płuc, drgawki gorączkowe i atak astmatyczny
[redacted]	0,9%	drgawki niegorączkowe, zapalenie ucha środkowego, zapalenie płuc, drgawki gorączkowe

W próbach [redacted] żadne z poważnych działań niepożądanych nie zostało uznane za związane z zastosowaną szczepionką, natomiast w badaniu [redacted] przypadek drgawek niegorączkowych (*nonfebrile convulsions*) uznano za związany z podaniem Pentaximu.

Ponadto w badaniu [redacted] podano, że żadne z poważnych działań niepożądanych nie było przyczyną przedwczesnego zakończenia udziału w próbie.

#### 1.6.5.2.5. Dowolne działania niepożądane występujące do 42 dni od szczepienia

Dane na temat tych działań niepożądanych przedstawiono w większości badań oceniających bezpieczeństwo, z wyjątkiem próby [redacted] – zebrano je w poniższej tabeli.

Tabela 43. Dowlone działania niepożądane, szczepienie uzupełniające; badania bez randomizacji.

Badanie	Dowlone działania niepożądane	
	Łącznie	Najczęstsze (%)
██████████	13%	zakażenia: 11,1% infekcje górnych dróg oddechowych: 8,2%
██████████	35,6%	infekcje górnych dróg oddechowych: 12,8%* kaszel: 7,8%*
██████████	14,7%	infekcje górnych dróg oddechowych: 9%* zapalenie płuc: 2,6%*
██████████	37,8%	infekcje górnych dróg oddechowych: 18,3%* zapalenie błony śluzowej gardła: 6,7%* gorączka: 4,9%*
██████████	14,3% w okresie 7 dni	zapalenie śluzówki nosa: bd. zapalenie oskrzeli: bd. biegunka: bd.
██████████	23,8% w okresie 30 dni	zapalenie śluzówki nosa: bd. zapalenie oskrzeli: bd.

Częstość występowania takich działań mieściła się w przedziale 13-37,8% (██████████). Najczęstszymi dowolnymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi przez opiekunów dziecka były: infekcje górnych dróg oddechowych (8,2-18,3%), zakażenia (11,1%), kaszel (7,8%), zapalenie gardła (6,7%), gorączka (4,9%) i zapalenie płuc (2,6%) (odsetki podano w przeliczeniu na łączną liczbę dzieci uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa). Na ogół zgłaszane AEs miały łagodne nasilenie i w większości badań nie były związane z podawaną szczepionką pięcioskładnikową. Jedynie w próbach ██████████ pojedyncze przypadki działań niepożądanych raportowanych przez opiekunów były związane z prowadzonym szczepieniem (odpowiednio krwotok w miejscu iniekcji, egzema, siniak oraz krwotok w miejscu podania, stwardnienie w miejscu iniekcji oraz drgawki w stopniu ciężkim).

Dodatkowo w badaniu ██████████ opisywane działania przedstawiono w podziale na występujące do 7 dni i do 30 dni od szczepienia. Dane wskazują na podobną częstość występowania w obu punktach czasowych reakcji niepożądanych (AEs związanych z podawaną szczepionką), a także miejscowych i ogólnych działań niepożądanych, odpowiednio 3,3%, 1,8% i 1,5% oraz 3,5% vs 2,0% i 1,5%. Podano także, że żadne z nich nie było przyczyną wcześniejszego zakończenia udziału w badaniu.

#### 1.6.5.2.6. Zgony

W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono przypadku zgonu.

## 1.7. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Poniżej przedstawiono działania niepożądane odnotowane po szczepieniu Pentaximem według Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Pentaxim 2012). W charakterystyce tej działania niepożądane są sklasyfikowane według częstości występowania w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), łącznie z pojedynczymi raportami.

Tabela 44. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych po zastosowaniu szczepionki Pentaxim, ChPL Pentaxim 2012.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
<b>Dane kliniczne</b>		
Zaburzenia układu nerwowego	często	senność
Zaburzenia żołądka i jelit	często	biegunka; wymioty
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	często	utrata apetytu
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	często	rumień; stwardnienie w miejscu podania; gorączka $\geq 38\ ^\circ\text{C}$
	niezbyt często	zaczerrwienie i opuchnięcie $\geq 5\ \text{cm}$ w miejscu podania; gorączka $\geq 39\ ^\circ\text{C}$
	rzadko	gorączka $\geq 40\ ^\circ\text{C}$ ; obrzęki z sinicą lub przejściowym zaczerrwieniem, obejmujące kończyny dolne po szczepionkach zawierających <i>Haemophilus influenzae</i> typ b, którym towarzyszyły gorączka, bolesność i płacz, ale bez objawów sercowo-oddechowych
Zaburzenia psychiczne	często	nerwowość; drażliwość; bezsenność; zaburzenia snu
	niezbyt często	nietypowy płacz; długotrwały nieutulony płacz
<b>Dane po wprowadzeniu do obrotu</b>		
Zaburzenia układu nerwowego	bd.	drgawki z lub bez gorączki; zespół hipotensyjno-hiporeaktywny
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	bd.	wysypka; rumień; pokrzywka
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	bd.	ból w miejscu podania; duże reakcje w miejscu podania ( $> 50\ \text{mm}$ ), w tym rozległy obrzęk kończyny od miejsca podania poza jeden lub obydwa stawy (od 24-72 godzin od podania, mogą wystąpić: rumień, ucieplenie, tkliwość lub ból, ustępujące samoistnie w ciągu 3-5 dni), którego ryzyko jest zależne od liczby poprzednich dawek szczepionki zawierającej bezkomórkowe składniki krztuścowe, z większym ryzykiem po czwartej lub piątej dawce
Zaburzenia układu immunologicznego	bd.	natychmiastowa reakcja nadwrażliwości taka jak obrzęk twarzy, obrzęk naczynioruchowy, obrzęk Quinckego, reakcja



Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
		i wstrząs anafilaktyczny
<b>Potencjalne działania niepożądane*</b>		
zespół Guillain-Barré i zapalenie nerwu barkowego po podaniu szczepionki zawierającej toksoid tężcowy		
bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (urodzonych ≤ 28. tygodnia ciąży)		

\* działania niepożądane, które nie zostały zgłoszone bezpośrednio po szczepionce Pentaxim, ale po podaniu innych szczepionej zawierających jeden lub więcej składników antygenowych szczepionki Pentaxim.

### 1.8. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji UR-PLWMIpB, EMA oraz FDA

W celu odnalezienia dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania szczepionki Pentaxim, podawanej w pierwotnej i uzupełniającej immunizacji przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach internetowych 3 agencji rządowych zajmujących się wydawaniem zezwoleń na dopuszczenie leków do obrotu: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMIpB), Europejskiej Agencji Leków (EMA, z ang. *European Medicines Agency*) oraz amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, z ang. *Food and Drug Administration*).

Na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania Pentaximu lub Pentavacu.

Na stronach internetowych *European Medicines Agency* (EMA) nie odnaleziono informacji na temat szczepionki Pentaxim lub Pentavac. Danych takich nie znaleziono także w *European database of suspected adverse drug reaction report*, publikującym informacje z systemu *EudraVigilance* prowadzonego przez EMA – może to być spowodowane faktem, że gromadzi on informacje na temat produktów zarejestrowanych procedurą centralną, zaś Pentaxim jest zarejestrowany w procedurze narodowej.

Również na stronach FDA nie odnaleziono dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa analizowanej szczepionki, gdyż nie jest ona zarejestrowana w Stanach Zjednoczonych.



## 1.9. Badania w toku

W celu identyfikacji trwających aktualnie badań odnośnie pięciowalentnej szczepionki wysokoskojarzonej (DTaP-IPV//PRP~T, Pentaxim/Pentavac) przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa), *poliomyelitis* i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b, przeprowadzono wyszukiwanie w bazie *clinicaltrials.gov*. W celu znalezienia aktualnie trwających badań w pole wyszukiwania wpisano kwerendę (Pentaxim OR Pentavac). Wyszukiwanie przeprowadzono [REDACTED]. Wśród zidentyfikowanych badań poszukiwano prób klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki Pentaxim/Pentavac w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca (bezkomórkowa), *poliomyelitis* i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b. Ostatecznie uwzględniono [REDACTED] spełniających przedstawione powyżej kryteria. Charakterystykę tych prób podano w tabeli poniżej.

Tabela 45. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania szczepionki Pentaxim/Pentavac.

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
[REDACTED]	Safety of the DTaP-IPV//PRP~T Combined Vaccine (PENTAXIM®) Given as a Three-Dose Primary Vaccination at 2, 3, and 4 Months of Age in Infants in China	<b>Metodyka:</b> badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej. <b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa pierwotnych dawek szczepionki Pentaxim.	<b>Rozpoczęcie:</b> grudzień 2011 <b>Zakończenie:</b> grudzień 2012 (lipiec 2012 – data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego). <b>Liczba uczestników:</b> 900 <b>Sponsor:</b> Sanofi Pasteur, Sanofi Company Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
[REDACTED]	Immunogenicity and Safety of the Sanofi Pasteur's DTaP-IPV//PRP~T Combined Vaccine (PENTAXIM™) Versus Sanofi Pasteur's DTaP-IPV Combined Vaccine (TETRAXIM™) Given Simultaneously at Separate Sites With PRP~T Conjugate Vaccine (ACTHIB™) as a Three-dose Primary Vaccination at 2, 4 and 6 Months of Age in South Korean Infants	<b>Metodyka:</b> badanie z randomizacją i grupą kontrolną, bez zaślepienia. <b>Cel:</b> porównanie skuteczności i bezpieczeństwa pierwotnych dawek szczepionki Pentaxim ze szczepionkami Tetraxim i ActHib podawanymi oddzielnie.	<b>Rozpoczęcie:</b> wrzesień 2010 <b>Zakończenie:</b> grudzień 2011 (listopad 2011 – data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego). <b>Liczba uczestników:</b> 370 <b>Sponsor:</b> Sanofi Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.
[REDACTED]	Immunogenicity and Safety of a Booster Injection of DTaP-IPV//Hib (Pentaxim™) Administered Concomitantly With Tetra-valent Dengue Vaccine in Healthy Toddlers Aged 15 to 18 Months in Mexico	<b>Metodyka:</b> badanie z randomizacją i grupą kontrolną, z podwójnym zaślepieniem. <b>Cel:</b> ocena wpływu szczepionki przeciw gorączce denga podawanej jednocześnie ze szczepionką Pentaxim.	<b>Rozpoczęcie:</b> lipiec 2011 <b>Zakończenie:</b> sierpień 2014 (luty 2014 – data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego). <b>Liczba uczestników:</b> 732 <b>Sponsor:</b> Sanofi Pasteur, Sanofi Company Badanie w toku, zakończono rekrutację pacjentów.
[REDACTED]	Immunogenicity of DTaP IPV Hep B PRP T Combined Vaccine Compared With PENTAXIM™ and ENGERIX B® at 2, 3, and 4	<b>Metodyka:</b> badanie z randomizacją i grupą kontrolną, bez zaślepienia. <b>Cel:</b> porównanie pierwotnego szcze-	<b>Rozpoczęcie:</b> lipiec 2006 <b>Zakończenie:</b> luty 2008 (czerwiec 2007 – data odcięcia

Numer identyfikacyjny	Tytuł	Metodyka/Cel	Data rozpoczęcia /planowana rekrutacja
	Months Primary Schedule in Healthy Turkish Infants	<p>pienia w postaci szczepionki Pentaxim podawanej ze szczepionką Engerix vs DTaP-IPV-HepB-PRP~T (brak nazwy handlowej).</p>	<p>danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 310</p> <p><b>Sponsor:</b> Sanofi</p> <p>Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.</p>
	Immunogenicity and Safety of Sanofi Pasteur Pentaxim Combined Vaccine in Infants in Thailand	<p><b>Metodyka:</b> badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej.</p> <p><b>Cel:</b> ocena bezpieczeństwa pierwotnego i uzupełniającego szczepienia z użyciem szczepionki Pentaxim/Pentavac, podawanych ze szczepionką przeciw HBV.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> grudzień 2005</p> <p><b>Zakończenie:</b> styczeń 2009 (wrzesień 2007 – data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 186</p> <p><b>Sponsor:</b> Sanofi</p> <p>Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.</p>
	A Phase 3, Randomized, Active-Controlled, Double-blind Trial Evaluating the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of a 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Healthy Infants Given With Routine Pediatric Vaccinations in France.	<p><b>Metodyka:</b> badanie z randomizacją i grupą kontrolną, z podwójnym zaślepieniem.</p> <p><b>Cel:</b> porównanie szczepionki 7- i 13-walentnej przeciw pneumokokom, podawanym ze szczepionką Pentavac.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> październik 2006</p> <p><b>Zakończenie:</b> listopad 2008 (data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 613</p> <p><b>Sponsor:</b> Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer</p> <p>Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.</p>
	Study of Immunogenicity and Safety of a Booster Dose of DTaP-IPV-HB-PRP~T Combined Vaccine in Healthy Turkish Infants	<p><b>Metodyka:</b> badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej.</p> <p><b>Cel:</b> ocena utrzymywania się seroprotekcji po pierwotnych dawkach szczepionki DTaP-IPV-HepB-PRP~T lub Pentaximu i Engerixu oraz ocena skuteczności szczepienia uzupełniającego DTaP-IPV-HepB-PRP~T.</p>	<p><b>Rozpoczęcie:</b> grudzień 2007</p> <p><b>Zakończenie:</b> wrzesień 2008 (data odcięcia danych dla głównego punktu końcowego).</p> <p><b>Liczba uczestników:</b> 254</p> <p><b>Sponsor:</b> Sanofi</p> <p>Badanie zakończone, nie opublikowano wyników.</p>

## 1.10. Wyniki

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 2 badania wtórne – przegląd systematyczny [REDACTED], w którym jedną z ocenianych szczepionek był Pentaxim, oraz opracowanie [REDACTED], w którym przedstawiono obszerny opis wyników badań klinicznych dotyczących szczepionki Pentaxim z okresu 16 lat. Badania te potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono jedno badanie z randomizacją bez zaślepienia, opisanie w publikacjach [REDACTED], porównujące zastosowanie pięcioskładnikowej szczepionki Pentaxim (DTaP-IPV//PRP~T) w ramach szczepienia pierwotnego: w 2., 3. i 4. miesiącu życia (Pentaxim 2-3-4) lub w 3., 4. i 5. miesiącu życia (Pentaxim 3-4-5) w odniesieniu do grupy kontrolnej (3., 4. i 5. miesiącu życia), gdzie szczepionki podawano w oddzielnych iniekcjach. Z zachowaniem randomizacji, po około roku od szczepienia pierwotnego, wykonano szczepienie uzupełniające (*booster*). Do badania włączono łącznie 792 dzieci, autorzy przeprowadzili ocenę *non-inferiority*.

### Skuteczność kliniczna – szczepienie pierwotne

Zarówno wskaźnik seroprotekcji, jak i serokonwersji, we wszystkich grupach osiągnął wysoki poziom (odpowiednio  $\geq 97,6\%$  i  $\geq 89,1\%$ ). Równoważność (*non-inferiority*) szczepionki wysokoskojarzonej względem szczepionek podawanych oddzielnie stwierdzono dla wszystkich analizowanych antygenów.

**Błonica i tężec.** Wszystkie dzieci wytworzyły ochronne stężenie przeciwciał (seroprotekcję) odnośnie błonicy i tężca bez względu na schemat szczepienia.

**Krztusiec.** Ocenie poddano serokonwersję (co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał) w przypadku 2 bezkomórkowych składników krztuśca (toksyna krztuścowa PT, hemaglutynina włókienkowa FHA). Odsetek dzieci, u których została osiągnięta serokonwersja w odniesieniu do toksoidu krztuścowego był bardzo wysoki i podobny między grupami: 100%, 100% i 97,4%, odpowiednio Pentaxim 2-3-4, Pentaxim 3-4-5 i grupa kontrolna. W przypadku serokonwersji dla hemaglutyniny włókienkowej stwierdzono, że była ona większa w obu grupach Pentaximu w porównaniu do grupy dzieci otrzymujących szczepionki oddzielnie: 98,0-99,6% vs 89,1%. Wyniki podane przez autorów wskazują na istotnie wyższą skuteczność szczepionki Pentaxim (w obu schematach) odnośnie grupy kontrolnej.

**Poliomyelitis.** Wszystkie dzieci uzyskały seroprotekcję odnośnie *poliomyelitis* typ 1 bez względu na schemat szczepienia. Ponadto w grupie Pentaxim 2-3-4 u wszystkich zaszczepionych odnotowano

seroprotekcję względem *poliomyelitis* typ 2 i *poliomyelitis* typ 3. Podobnie, wszystkie dzieci w grupie Pentaxim 3-4-5 wytworzyły ochronne stężenie przeciwciał przeciw *poliomyelitis* typ 2. Prawdopodobieństwo wystąpienia seroprotekcji było ogólnie wysokie (co najmniej 99,6%), i wyższe lub równe w grupach szczepienia skojarzonego w porównaniu do grupy kontrolnej, ale różnice nie osiągnęły istotności statystycznej.

***Haemophilus influenzae* typ b.** Seroprotekcja (stężenia powyżej anty-PRP  $\geq 0,15$  [ $\mu\text{g/ml}$ ]) była obserwowana u 97,6% i 99,1% dzieci w grupach Pentaximu i wszystkich w grupie kontrolnej. Odnotowane różnice między grupami nie osiągnęły progu *non-inferiority*. Autorzy podali także odsetki ze stężeniem  $\geq 0,1$  ( $\mu\text{g/ml}$ ), które wyniosły odpowiednio 92,1%, 95,6% i 99,6%, nie podali jednak oceny istotności tych różnic, ocena własna wskazuje na brak różnic w analizie *non-inferiority*.

#### Skuteczność kliniczna – szczepienie uzupełniające

Miesiąc po wykonaniu szczepienia uzupełniającego we wszystkich analizowanych grupach u wszystkich dzieci stwierdzono stężenie ocenianych przeciwciał, które wskazywało na osiągnięcie seroprotekcji. W żadnym przypadku po szczepieniu uzupełniającym nie został przekroczony próg *non-inferiority* dla Pentaximu względem grupy kontrolnej.

**Błonica, tężec.** U wszystkich dzieci w 3 grupach występowało ochronne stężenie przeciwciał ( $\geq 0,01$  IU/ml) zarówno po około roku od szczepienia pierwotnego jak i po szczepieniu uzupełniającym. Podobnie, próg  $\geq 0,10$  IU/ml osiągnęły wszystkie dzieci po szczepieniu uzupełniającym.

**Krztusiec.** Wykrywalne stężenie ( $\geq 5$  EU/ml) przeciwciał anty-PT i anty-FHA stwierdzono u większego odsetka dzieci zaszczepionych Pentaximem 2-3-4 oraz Pentaximem 3-4-5 w porównaniu do dzieci z grupy kontrolnej, odpowiednio 96,8% i 86,0% oraz 97,8% i 90,9% vs 87,2% i 52,0%. Wskaźnik odpowiedzi na szczepienie względem antygeny PT wynosił 97,6% w grupie Pentaximu 2-3-4 i 95,2% w grupie Pentaximu 3-4-5 – był on istotnie wyższy niż po wykonaniu szczepienia uzupełniającego w grupie kontrolnej (80,4%). W przypadku oceny serokonwersji względem FHA był on podobny w analizowanych grupach i wynosił 89,9%, 85,5% i 92,4%, próg *non-inferiority* nie został przekroczony.

***Poliomyelitis*.** Odsetek dzieci ze stężeniem przeciwciał anty-polio (1, 2 lub 3)  $\geq 8$  (1/dil) w rok po szczepieniu podstawowym wynosił odpowiednio co najmniej 87,6%, 89,1% i 89,8% w poszczególnych grupach. Po szczepieniu uzupełniającym seroprotekcję przeciw każdemu z antygenów polio stwierdzono we wszystkich grupach.

**Haemophilus influenzae typ b.** Po około roku od ostatniej, trzeciej dawki szczepienia pierwotnego, utrzymanie poziomu przeciwciał anti-PRP  $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$  zaobserwowano u co najmniej 99,6% dzieci w każdej z analizowanych rodzajów szczepienia. Po szczepieniu uzupełniającym we wszystkich grupach stwierdzono seroprotekcję na poziomie  $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$  i  $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$ .

**Stężenie przeciwciał.** W większości przypadków nie stwierdzono różnic między analizowanymi grupami pod względem wzrostu średniego geometrycznego miana przeciwciał – jedynie miano anti-D było nieznacznie większe w grupie Pentaximu 2-3-4 i Pentaximu 3-4-5 w porównaniu do grupy kontrolnej, odpowiednio 1,399 IU/ml i 1583 IU/ml vs 1047 IU/ml.

### Bezpieczeństwo

**Szczepienie pierwotne.** Ogółem szczepionki stosowane w badaniu były dobrze tolerowane. Najczęściej występującym wytypowanym działaniem niepożądanym (*solicited adverse events*) w miejscu iniekcji była tkliwość (25,0-27,7% iniekcji). Po około połowie wykonanych iniekcji zaobserwowano co najmniej jedno ogólne działanie niepożądane. Ryzyko wymiotów było znamienne, o 25% większe podczas zastosowania Pentaximu w porównaniu do grupy kontrolnej, [REDACTED] przy czym różnice te wynikały z wyższego ryzyka tego działania niepożądanego w grupie Pentaximu 2-3-4, podawanego we wcześniejszym okresie życia niż w grupie kontrolnej (3-4-5). Z kolei ryzyko występowania nasilonej płacziwości było istotnie, o około 25% mniejsze po podaniu Pentaximu niż w grupie kontrolnej, [REDACTED]

Zarówno ogólne, jak i występujące w miejscu iniekcji, uprzednio wytypowane działania niepożądane (*solicited adverse events*) w stopniu ciężkim (*severe*), odnotowano bardzo rzadko, odpowiednio 0,3-1,2% i 0,8-2,4% podań szczepionki. Istotne różnice między grupami stwierdzono tylko w ryzyku wystąpienia drażliwości, które było 70% mniejsze po szczepieniu Pentaximem w porównaniu do szczepionek stosowanych w oddzielnych iniekcjach: [REDACTED]

W okresie 30 dni od zaszczepienia w przypadku 0,4% dzieci w grupie Pentaxim 2-3-4, 2,9% w grupie Pentaxim 3-4-5 i 2,1% w grupie kontrolnej raportowano ogólne AEs, które zostały uznane przez badacza za związane z podawaną szczepionką – w głównej mierze były to zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Różnice pomiędzy Pentaximem a grupą kontrolną były statystycznie nieznamienne.

Poważne (serious) działania niepożądane występowały u 2,3% dzieci w grupie Pentaximu 2-3-4, u 2,9% w grupie Pentaximu 3-4-5 i u 1,2% w grupie kontrolnej; różnica między grupami z Pentaximem a grupą kontrolną nie była znamienna. Z powodu ostrej białaczki monocytowej, określonej jako poważne działania niepożądane i prawdopodobnie nie związanej z zastosowaną szczepionką, zmarło jedno dziecko w grupie Pentaximu 3-4-5.

**Szczepienie uzupełniające.** Wytypowane działania niepożądane (solicited adverse events) odnotowane w okresie 7 dni od szczepienia w miejscu iniekcji były znamienne częstsze w grupie Pentaximu w porównaniu do grupy kontrolnej: [REDACTED] podobnie jak ogólne działania niepożądane: [REDACTED] a wśród nich gorączka: [REDACTED] i utrata apetytu: [REDACTED]

Większość obserwowanych poszczególnych ciężkich (severe) działań niepożądanych, uprzednio wytypowanych (solicited), występowała bardzo rzadko ( $\leq 2,6\%$ ). Nie zaobserwowano istotnych różnic w częstości ogólnych działań niepożądanych między szczepionką pięcioskładnikową a grupą kontrolną. Różnice te były znamienne w przypadku ciężkich działań niepożądanych w miejscu iniekcji: [REDACTED]

Dowolne działania niepożądane występujące w okresie 30 dni od szczepienia (unsolicited adverse events) obejmowały powszechne choroby dziecięce – we wszystkich analizowanych grupach stwierdzono je u 15,5% dzieci. Różnica między grupami była nieistotna.

Żadne z obserwowanych poważnych (serious) działań niepożądanych nie było związane z wykonanymi szczepieniami. Różnice między ocenianymi grupami były statystycznie nieznamienne.

#### Badania bez randomizacji

Do analizy efektywności praktycznej szczepionki pięcioskładnikowej Pentaxim w wyniku systematycznego wyszukiwania włączono 14 prospektywnych prób klinicznych, które opisane były [REDACTED] publikacjach i w raporcie analizowano jako badania bez randomizacji i grupy kontrolnej: [REDACTED]



█. Łącznie w analizowanych badaniach odnaleziono informacje na temat █ dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu oraz █ poddanych szczepieniu uzupełniającemu szczepionką Pentaxim.

#### Skuteczność kliniczna – szczepienie pierwotne

**Błonica i tężec.** Ochronny poziom przeciwciał odnośnie błonicy uzyskano u 97,1-100% dzieci, jedynie w próbie █ odsetek ten był mniejszy i wynosił 67,9%. W przypadku tężca seroprotekcję odnotowano u wszystkich dzieci (100%).

**Krztusiec.** Co najmniej 4-krotny wzrost przeciwciał przeciw bezkomórkowym składnikom krztuśca (toksynie krztuścowej i hemaglutyninie włóknikowej) zaobserwowano u odpowiednio 92,4-100% i 83,9-100% dzieci.

**Poliomyelitis.** U wszystkich dzieci zaobserwowano seroprotekcję względem *poliomyelitis* typ 3 (100%). W większości badań seroprotekcję względem *poliomyelitis* typ 1 i typ 2 stwierdzono także u wszystkich (100%) dzieci, z wyjątkiem badania █, w którym odsetek dla pierwszej składowej wyniósł 99,3%, oraz próby █, gdzie seroprotekcję wobec *poliomyelitis* typ 2 uzyskano u 99,1% dzieci.

***Haemophilus influenzae* typ b.** Ochronne stężenie przeciwciał przeciw inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b odnotowano u 91,2-100% dzieci w poszczególnych badaniach.

**Stężenie przeciwciał.** Wyjściowe średnie geometryczne miano analizowanych przeciwciał różniło się nieznacznie między analizowanymi badaniami, a po zakończeniu cyklu pierwotnego szczepienia odnotowano duży jego wzrost w odpowiedzi na anty-D, anty-T, anty-PRP oraz wszystkie antygeny *poliomyelitis* i krztuśca.

#### Skuteczność kliniczna – szczepienie uzupełniające

**Błonica, tężec.** Bezpośrednio przed rozpoczęciem szczepienia uzupełniającego ochronne stężenie przeciwciał przeciw błonicy występowało u 72,7-97,4% dzieci, natomiast po jego wykonaniu seroprotekcję stwierdzono u wszystkich dzieci. Z kolei seroprotekcję względem tężca stwierdzono u wszystkich dzieci zarówno przed, jak i po szczepieniu uzupełniającym.

**Krztusiec.** Po szczepieniu uzupełniającym serokonwersję względem toksyny krztuścowej odnotowano u 95,7-100% dzieci, a w przypadku hemaglutyniny włóknikowej u 88,0-95,7%.

***Poliomyelitis***. Seroprotekcja względem poszczególnych typów *poliomyelitis* występowała u około 97,5-100% (typ 1), 97,2-99,5% (typ 2) oraz 95-100% (typ 3) dzieci przed szczepieniem uzupełniającym. Po dodatkowej dawce w każdym analizowanym badaniu seroprotekcję uzyskało 99,1-100% dzieci.

***Haemophilus influenzae* typ b**. Ochronne stężenie przeciwciał przed podaniem szczepienia uzupełniającego występowało u 65,7-94,4% dzieci w zależności od badania. Po wykonaniu tego szczepienia seroprotekcja wystąpiła u wszystkich dzieci.

**Stężenie przeciwciał**. W wyniku szczepienia uzupełniającego odnotowano znaczny wzrost średnich geometrycznych mian przeciwciał w przypadku każdego z ocenianych antygenów.

#### Skuteczność kliniczna – ocena długookresowa

Seroprotekcję długookresową oceniano u dzieci między 5.-6. rokiem życia ( [REDACTED] ) oraz między 4.-6. rokiem życia ( [REDACTED] ). Ochronne stężenie przeciwciał przeciw tężcowi występowało u 99-100% dzieci, błonicy: 92,7-95%, krztuścowi: 41-45%, *poliomyelitis*: 96-100%, a inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b: 97-100%.

#### Bezpieczeństwo

**Szczepienie pierwotne**. Działania niepożądane występujące bezpośrednio po podaniu szczepionki stwierdzono w przypadku 0,8-3,1% iniekcji (badania [REDACTED] ).

Uprzednio wytypowane miejscowe działania niepożądane (*solicited adverse events*) w okresie 3-8 dni od podania szczepionki zaobserwowano w przypadku 1/4 wykonanych iniekcji. Trzema najczęstszymi działaniami niepożądanymi w miejscu podania szczepionki były: tkliwość (30% [95% CI: 14%; 50%] iniekcji), ból (27% [95% CI: 4%; 51%] oraz stwardnienie (14% [95% CI: 2%; 35%]). Ogólne działania niepożądane odnotowano w przypadku 43% iniekcji, najczęstszymi były: drażliwość (22% [95% CI: 14%; 30%] iniekcji), nadmierna płaczliwość (20% [95% CI: 8,5%; 34,8%]) oraz wymioty (16% [95% CI: 8%; 26%]).

Ciężkie (*severe*) działania niepożądane w miejscu podania szczepionki oraz ogólne działania niepożądane, wcześniej wytypowane (*solicited*), obserwowano w większości badań rzadko (odpowiednio  $\leq 0,6\%$  i 3,0% iniekcji). Tylko w próbie [REDACTED] niektóre poszczególne działania niepożądane 3. stopnia ciężkości stwierdzono w przypadku większego odsetka iniekcji (drażliwość 1,4%, wymioty

1,5%, senność 8,1% oraz ból 5,9%). Z kolei w badaniu [REDACTED] nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkich działań niepożądanych.

W badaniu [REDACTED] nie stwierdzono poważnych (serious) działań niepożądanych. W próbach [REDACTED] ich częstość mieściła się w zakresie 4,9-9,4%. Żadne z nich nie było związane z prowadzonym szczepieniem ([REDACTED]).

Dowolne działania niepożądane zgłaszane przez opiekunów dziecka i występujące do 30 dni od szczepienia (unsolicited adverse events) stwierdzono w przypadku miejsca iniekcji u 0,9-3,5% zaszczepionych, a ogólne AEs u 22,4-73,1% dzieci. Najczęstszymi były infekcje dróg oddechowych, biegunka i gorączka.

Tylko w próbie [REDACTED] stwierdzono 2 zgony (0,9% dzieci), spowodowane zapaleniem żołądka i jelit – żaden nie został uznany za związany z wykonanym szczepieniem. W pozostałych badaniach nie zaobserwowano przypadków zgonu (w badaniu [REDACTED] podano co prawda, że jedno dziecko zmarło w wyniku nagłej śmierci łóżeczkowej, która nie została uznana za związaną ze stosowaną szczepionką, jednak dane z badania nie pozwoliły ustalić czy zgon dotyczył grupy uwzględnionej w niniejszej analizie).

**Szczepienie uzupełniające.** Działania niepożądane występujące bezpośrednio po podaniu szczepionki zaobserwowano u 24,4% dzieci poddanych szczepieniu.

Uprzednio wytypowane działania niepożądane w miejscu iniekcji w okresie 7-8 dni od zaszczepienia (solicited adverse events) wystąpiły u 61% (95% CI: 57%; 65%) dzieci. Trzema najczęstszymi działaniami niepożądanymi w miejscu podania szczepionki były: ból (50% [95% CI: 46%; 54%]), tkliwość (45% [95% CI: 21%; 70%]) oraz rumień (22% [95% CI: 11%; 35%]). Z kolei ogólne działania niepożądane z tej grupy stwierdzono u 55% dzieci, w tym najczęściej drażliwość (23% [95% CI: 13%; 34%]), gorączkę (22% [95% CI: 16%; 28%]) i nadmierną płaczliwość (18,9% [95% CI: 7,9%; 33,3%]).

W próbie [REDACTED] ciężkie (severe), wcześniej wytypowane (solicited) działania niepożądane w miejscu iniekcji odnotowano u 11,9% dzieci, zaś ogólne u 7% zaszczepionych. Z kolei w badaniu [REDACTED] nie stwierdzono żadnego przypadku ciężkich działań niepożądanych.

W większości badań zaobserwowano poważne (serious) działania niepożądane, których częstość wynosiła 0,5-3,8% ([REDACTED]).

W próbach [REDACTED] żadne z poważnych działań niepożąda-

nych nie zostało uznane za związane z prowadzonym szczepieniem, natomiast w badaniu [REDACTED] [REDACTED] przypadek drgawek niegorączkowych badacze uznali za związany ze szczepionką Pentaxim.

Częstość występowania dowolnych działań niepożądanych zgłaszanych przez opiekunów dziecka i występujących do 42 dni od szczepienia (*unsolicited adverse events*) zawierała się w zakresie 13-37,8% ([REDACTED]). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi z tej grupy były: infekcje górnych dróg oddechowych (8,2-18,3%), zakażenia (11,1%), kaszel (7,8%), zapalenie gardła (6,7%), gorączka (4,9%) i zapalenie płuc (2,6%) (podano w przeliczeniu na łączną liczbę dzieci uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa). Większość opisywanych AEs miała łagodne nasilenie i nie była związana z podawaną szczepionką (poza pojedynczymi przypadkami w próbach [REDACTED]). W żadnym z analizowanych badań nie stwierdzono przypadku zgonu.

Tabela 46. Podsumowanie wyników badania z randomizacją wg GRADE: Pentaxim (2-3-4 lub 3-4-5) vs grupa kontrolna (szczepionki podawane oddzielnie), badanie [REDACTED].

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



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

The table contains several rows of data, with the majority of the content redacted by black bars. The top row has two main sections separated by a gap. The middle rows contain small, dark icons or symbols arranged in a grid-like pattern. The bottom section of the table is almost entirely obscured by large black redaction bars.



### 1.11. Dyskusja

Błonica, tężec, *poliomyelitis*, inwazyjne zakażenia wywołane przez *Haemophilus influenzae* typ b oraz krztusiec, to choroby prowadzące do poważnych powikłań zagrażających zdrowiu i życiu dziecka. Rolą szczepień ochronnych jest zapobieganie rozprzestrzenianiu się infekcji poprzez przerwanie łańcucha epidemiologicznego tj. uodpornienie ludzkiego organizmu na zakażenie i tym samym zmniejszenie liczby jej potencjalnych źródeł. Profilaktyczne szczepienia ochronne przeciw wspomnianym patogenom realizowane są w ramach Programu Szczepień Ochronnych (PSO 2014).

Na podstawie zaleceń PSO 2014 refundowane szczepienia przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi są wykonywane szczepionką skojarzoną DTWP (szczepionka pełnokomórkowa przeciw krztuścowi) podawaną w ramach szczepienia pierwotnego (w trzech dawkach, podawanych w odstępach 6-8 tygodni, począwszy od 2. miesiąca życia) oraz uzupełniającego z udziałem jednej dawki, podawanej między 16.-18. miesiącem życia. W tej samej częstotliwości podaje się osobną szczepionkę przeciw inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b. Z kolei pierwotne szczepienie przeciw *poliomyelitis*, w postaci szczepionki inaktywowanej (IPV), wykonuje się dwukrotnie – jednocześnie z drugą i trzecią dawką szczepienia DTWP, zaś szczepienie uzupełniające w 16.-18. miesiącu życia. Powoduje to konieczność wykonania 8 wkłuć przy szczepieniu pierwotnym oraz 3 przy szczepieniu uzupełniającym. Tak duża liczba iniekcji przeprowadzana u najmłodszych dzieci jest mało akceptowalna i kontrowersyjna – jest to stanowisko zarówno rodziców, jak i lekarzy ( [REDACTED] ). Dodatkowo dzieci w pierwszym roku życia otrzymują obowiązkowe szczepienie przeciw WZW typu B i gruźlicy, a dzieci z grup wysokiego ryzyka – szczepienie przeciw inwazyjnej chorobie pneumokokowej. W badaniach ankietowych stwierdzono, że w przypadku możliwości wyboru standardowej szczepionki refundowanej i szczepionki pięciowalentnej wysokoskojarzonej, około 66% rodziców podejmuje decyzję o wyborze szczepionki nierefundowanej ( [REDACTED] ), której zastosowanie zmniejsza liczbę wkłuć do łącznie 3 w przypadku szczepienia pierwotnego i 1 w przypadku szczepienia uzupełniającego przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* i inwazyjnym zakażeniom wywołanym *Haemophilus influenzae* typ b. Podkreślić także należy, że szczepionka wysokoskojarzona zawiera bezkomórkową postać szczepionki przeciw krztuścowi, a ta jest związana z potencjalnie mniejszą liczbą działań niepożądanych niż jej postać komórkowa ( [REDACTED] ).

Istotnym problemem staje się opracowanie formy kalendarza szczepień bardziej przyjaznej i bezpiecznej dla dziecka oraz zmniejszającej dyskomfort wielu bolesnych wkłuć. Jedną z dróg realizacji tego celu jest finansowanie ze środków publicznych pięciowalentnych szczepionek wysokoskojarzonych przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa), *poliomyelitis* i inwazyjnym zakaże-

niom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b, w tym szczepionki Pentaxim, której skuteczność i bezpieczeństwo w odniesieniu do szczepień w oddzielnych iniekcjach, analizowano w niniejszym opracowaniu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno badanie RCT (██████) porównujące zastosowanie pięciowalentnej szczepionki Pentaxim ze szczepieniami w oddzielnych iniekcjach w ramach profilaktyki błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* i inwazyjnych zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b. Badanie to było jedyną próbą kliniczną umożliwiającą wnioskowanie o bezpośrednim porównaniu tych rodzajów szczepień. Dla wszystkich analizowanych antygenów wykazano równoważność szczepionki Pentaxim względem szczepionek stosowanych oddzielnie. W obu wyróżnionych schematach pierwotnego podania Pentaximu (w 2., 3. i 4. lub w 3., 4. i 5. miesiącu życia) u wszystkich zaszczepionych dzieci stwierdzono ochronny poziom przeciwciał odnośnie błonicy i tężca oraz *poliomyelitis* typ 1. Prawdopodobieństwo wystąpienia seroprotekcji względem *poliomyelitis* typ 2 lub typ 3 było bardzo wysokie i wynosiło co najmniej 99,6%. U podobnego, wysokiego odsetka dzieci ( $\geq 97,6\%$ ) stwierdzono także ochronny poziom przeciwciał względem inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b. Stosowanie szczepionki Pentaxim prowadziło do uzyskania serokonwersji w odniesieniu do toksoidu krztuścowego i hemaglutyniny włókienkowej u odpowiednio 100% i co najmniej 98% dzieci – w drugim przypadku odsetki te były zauważalnie większe niż w grupie dzieci otrzymujących szczepionki oddzielnie (89,1%). Przed szczepieniem uzupełniającym zaobserwowano, że u większości dzieci utrzymały się zabezpieczające poziomy analizowanych przeciwciał (u co najmniej 88,4%). Podanie dzieciom szczepienia uzupełniającego według wyróżnionych rodzajów szczepień doprowadziło do wytworzenia seroprotekcji względem wszystkich antygenów u wszystkich dzieci. Tak, jak w przypadku szczepienia pierwotnego, w żadnym przypadku po szczepieniu uzupełniającym nie został przekroczony próg *non-inferiority* dla Pentaximu w porównaniu z grupą kontrolną. Wskaźnik odpowiedzi na szczepienie względem antygeny FHA był podobny w analizowanych grupach i nie stwierdzono przekroczenia założonego progu *non-inferiority*, z kolei odnośnie antygeny PT był istotnie wyższy w grupach Pentaximu niż grupie szczepień oddzielnych (95,2% i 97,6% vs 80,4%).

W badaniu ██████ podano, że w przypadku szczepienia pierwotnego najczęstszym, uprzednio wytypowanym (*solicited AEs*), miejscowym działaniem niepożądanym był rumień (25,0-27,7% iniekcji), zaś ogólnym – gorączka (28,7-32,3% iniekcji). Zaobserwowano, że stosowanie Pentaximu w porównaniu do oddzielnych szczepionek wiązało się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nasilonej płacziwości oraz drażliwości w stopniu ciężkim. Z drugiej strony po szczepieniu Pentaximem zaobserwowano istotnie więcej przypadków wymiotów. W przypadku oceny częstości działań niepożądanych występujących

w ciągu 30 dni od podania szczepionki (*unsolicited AEs*) nie odnotowano żadnych znamienych różnic między szczepionką wysokoskojarzoną a szczepionkami podawanymi oddzielnie – najczęściej opiekunowie dzieci zgłaszali zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, gorączkę, biegunkę, kaszel i zapalenie jelit, które występowały u 46,0-57,4% dzieci. W ocenie immunizacji uzupełniającej zaobserwowano, że po podaniu Pentaximu w odniesieniu do szczepień w osobnych iniekcjach istotnie częściej pojawiały się reakcje w miejscu iniekcji (ogółem i ciężkie), ogólne działania niepożądane, w tym gorączka i utrata apetytu. Podkreślić należy, że ciężkie działania występowały rzadko ( $\leq 2,6\%$ ). Dowolnymi działaniami niepożądanymi odnotowywanymi w ramach obserwacji długoterminowej były powszechne choroby dziecięce, takie jak zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, gorączka, biegunka czy kaszel. Ogółem stwierdzono jednak, że oba rodzaje podawanych szczepionek były dobrze tolerowane przez dzieci.

Dane na temat wysokiej skuteczności i akceptowalnego profilu bezpieczeństwa analizowanej szczepionki potwierdzają badania bez randomizacji, przedstawiające także dane dotyczące realnych warunków świadczenia opieki zdrowotnej. W tej części analizy uwzględniono 14 badań o różnej metodologii (badania RCT, badania bez randomizacji z grupą kontrolną lub bez). Żadna z grup kontrolnych w uwzględnionych próbach nie spełniła kryteriów komparatora przyjętych w niniejszej analizie – z badań tych pozyskano więc jedynie informacje na temat grup, w których stosowano Pentaxim lub Pentavac. Wykluczano także grupy, w których szczepionki te podawano niezgodnie ze schematem z charakterystyki produktu leczniczego (*ChPL Pentaxim 2012*) oraz schematem wynikającym z kalendarza szczepień (*PSO 2014*). Włączone badania charakteryzowała duża wiarygodność, wyrażona wysoką punkcją w skali NICE (w większości 6-8 punktów). Schematy stosowania Pentaximu/Pentavacu w tych badaniach nieznacznie różniły się między sobą, ale były to różnice, które można potraktować marginalnie. Próby obserwacyjne umożliwiły wnioskowanie o wysokiej immunogenności szczepienia pierwotnego, które w większości badań skutkowało uzyskaniem seroprotekcji u większości dzieci – w przypadku antygenów błonicy u 99,1-100%, tężca u 100%, *poliomyelitis* bez względu na typ u 99,1-100%, a odnośnie *Haemophilus influenzae* typ b u 91,2-100%. U takiego samego wysokiego odsetka dzieci potwierdzono serokonwersję względem PT i FHA, odpowiednio u 92,4-100% i u 83,9-100% zaszczepionych. Po szczepieniu uzupełniającym ochronny poziom przeciwciał względem analizowanych antygenów stwierdzono u wszystkich dzieci. Ponadto po zastosowaniu 4. dawki pięciowalentnej szczepionki wysokoskojarzonej zawężeniu uległ przedział odsetka dzieci, które uzyskały serokonwersję względem toksyny krztuścowej i hemaglutyniny włókienkowej (odpowiednio 95,7-100% i 88,0-95,7%). Zaznaczyć także należy, że dane z badań obserwacyjnych dowiodły, że po około 2-4 latach od szczepienia uzupełniającego średnie geometryczne miana analizowanych przeciwciał nadal były większe niż przyjęte ochronne poziomy wobec poszczególnych antygenów.

Włączone próby bez randomizacji wykazały, że szczepienie zarówno pierwotne, jak i uzupełniające z wykorzystaniem Pentaximu (lub Pentavacu), było dobrze tolerowane przez dzieci. Częstość ciężkich działań niepożądanych była niska – podczas szczepienia pierwotnego stwierdzano je w przypadku  $\leq 3,0\%$  iniekcji, zaś po szczepieniu uzupełniającym pojawiały się u nie więcej niż 11,9% dzieci. Działania niepożądane występujące natychmiast po podaniu szczepionki stwierdzano rzadziej w przypadku szczepienia pierwotnego niż uzupełniającego (0,3-3,1% vs 24,4%). Podobne wnioskowanie dotyczy także predefiniowanych działań niepożądanych odnotowywanych w przeciągu kilku dni od zaszczepienia dzieci (*solicited AEs*). Do najczęstszych z nich należały ból i tkliwość oraz drażliwość i nadmierną płaczliwość. Również dowolne działania niepożądane zgłaszane przez opiekunów dzieci (*unsolicited AEs*) były częstsze podczas szczepienia uzupełniającego. Odmiennie, częstość poważnych działań niepożądanych była większa po podawaniu 3 pierwszych dawek szczepienia niż po podaniu 4. dawki, odpowiednio 4,9-9,4% vs 0,5-3,8%.

W ramach wyszukiwania odnaleziono także dwa opracowania wtórne – przegląd systematyczny [REDACTED], w którym jedną z ocenianych szczepionek był Pentaxim, oraz opracowanie [REDACTED], w którym przedstawiono obszerny opis wyników badań klinicznych dotyczących szczepionki Pentaxim z okresu 16 lat. Publikacje te potwierdziły trafność zastosowanej strategii wyszukiwania, a zawarte w nich wnioski były zgodne z rezultatami niniejszego raportu.

## 1.12. Ograniczenia przeprowadzonej analizy

- Odnaleziono tylko jedno badanie z randomizacją, bez zaślepienia, zestawiające bezpośrednio Pentaxim ze szczepionkami podawanymi w osobnych iniekcjach. Badanie to zostało przeprowadzone w populacji azjatyckiej, natomiast charakteryzuje się wysoką liczebnością. Celem poszerzenia zakresu oceny efektywności klinicznej Pentaximu analizą objęto także mniej wiarygodne badania bez randomizacji;
- W badaniu [REDACTED] w grupie kontrolnej poszczególne pojedyncze szczepionki, między innymi szczepienia przeciw *poliomyelitis*, podawano w 3., 4. i 5. miesiącu życia, aby zachować zgodność liczby podań z grupą Pentaximu, natomiast *PSO 2014* przewiduje podanie dwóch dawek szczepionki przeciw *poliomyelitis* (szczepienie pierwotne) w 3-4. miesiącu życia i 5.-6. miesiącu życia. W stosunku do *PSO* podanie dodatkowej dawki szczepionki przeciw *poliomyelitis* w grupie kontrolnej nie stanowi istotnego ograniczenia, a podejście konserwatywne, gdyż odpowiedź immunologiczna powinna być nie gorsza niż przy dwóch dawkach szczepionki IPV;
- W badaniu [REDACTED] w grupie kontrolnej dzieci otrzymywały bezkomórkową postać szczepionki przeciw krztuścowi, która w Polsce w ramach Programu Szczepień Ochronnych podawana jest tylko dzieciom urodzonym przed 37. tygodniem ciąży lub z masą urodzeniową < 2,5 kg lub dzieciom z przeciwwskazaniami do podania szczepionki pełnokomórkowej. Takie porównanie stanowi również podejście konserwatywne, zwłaszcza w kontekście analizy bezpieczeństwa, gdyż szczepionka pełnokomórkowa powoduje potencjalnie więcej działań niepożądanych w porównaniu do szczepionki bezkomórkowej ([REDACTED]);
- Głównym ocenianym punktem końcowym w większości prób klinicznych i niniejszym raporcie była immunogenność szczepionek (seroprotekcja i serokonwersja). Należy jednak uwzględnić, że porównaniu poddano dwie aktywne interwencje, obejmujące te same substancje podawane w ramach pojedynczej lub osobnych iniekcji i biorąc to pod uwagę, przyjęcie takich punktów końcowych jest zasadne.

### 1.13. Wnioski końcowe

Pentaxim, pięcioskładnikowa szczepionka stosowana w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b w szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym, charakteryzuje się immunogennością zapewniającą seroprotekcję i serokonwersję, podobnie jak szczepionki podawane w oddzielnych iniekcjach w ramach Programu Szczepień Ochronnych. Wnioski odnośnie tego porównania pochodzą z badania z randomizacją, efektywność szczepionki Pentaxim została dodatkowo potwierdzona w licznych badaniach bez randomizacji. Pentaxim odznacza się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, wśród działań niepożądanych najczęstsze są reakcje w miejscu iniekcji.

Zastosowanie Pentaximu zamiast szczepionek podawanych w oddzielnych iniekcjach umożliwia zmniejszenie liczby bolesnych wkłuć u dzieci, przy jednoczesnym zachowaniu tej samej skuteczności szczepienia. Dodatkowym argumentem w przypadku szczepionki Pentaxim jest zastosowanie bezpieczniejszej bezkomórkowej komponenty przeciwkrztuścowej.

## 2. Piśmiennictwo

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block containing multiple lines of obscured content]



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

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

# Załączniki

Rozdział

III

### 3.1. Opis skal wykorzystanych w raporcie

#### 3.1.1. Skala Jadad

Skala Jadad służy do niezależnego oceniania jakości klinicznych badań eksperymentalnych (badań z randomizacją). Ocenie podlega proces randomizacji, zaślepienia oraz opis utraty chorych w trakcie badania. Oceniane badanie może otrzymać od 0 (niska jakość) do 5 (najwyższa jakość) punktów (Jadad 1996). Sposób oceny badania według skali Jadad zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 47. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad.

#### Pytania 1-3 (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).

1. Czy badanie opisano jako randomizowane?
2. Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?
3. Czy zamieszczono opis wykluczeń z badania?<sup>^</sup>

#### Dodatkowe punkty można przyznać, gdy:

- W publikacji opisano sposób randomizacji i jest on prawidłowy.
- W publikacji opisano sposób zaślepienia i jest on prawidłowy.

#### Punkty można odjąć, gdy:

- Opisano sposób randomizacji, lecz jest on nieprawidłowy.
- Opisano sposób zaślepienia, lecz jest on nieprawidłowy.

<sup>^</sup> aby przyznać punkt za odpowiedź „tak”, w publikacji musi być podany opis liczby wykluczeń w każdej z grup wraz z podaniem przyczyn.

#### 3.1.2. Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 – za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (NICE 2012).

Tabela 48. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE.

#### Pytania (tak – 1 punkt; nie – 0 punktów).

1. Czy badanie było wielośrodkowe?
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?
5. Czy badanie było prospektywne?
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?

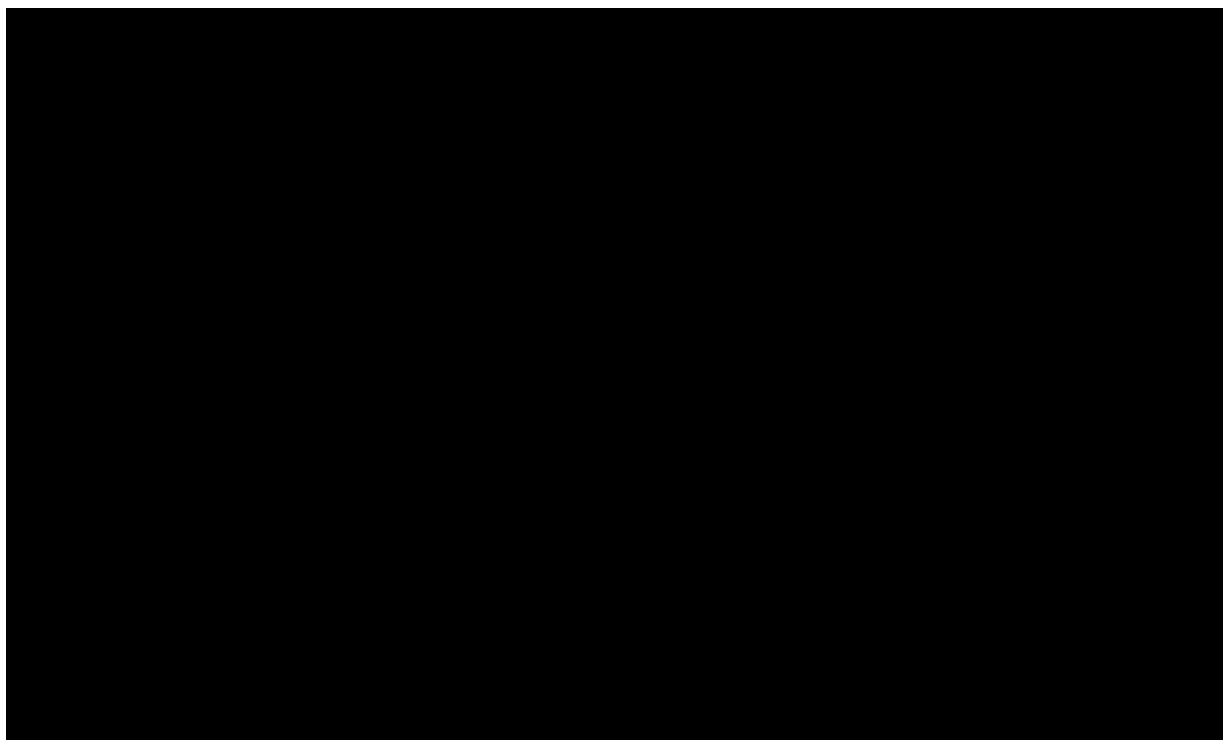
**3.2.**



**Metaanalizy odsetków iniekcji, po których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w badaniach bez randomizacji**

**3.2.1. Szczepienie pierwotne**





[Redacted text block]

[Redacted text block]

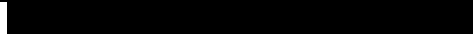
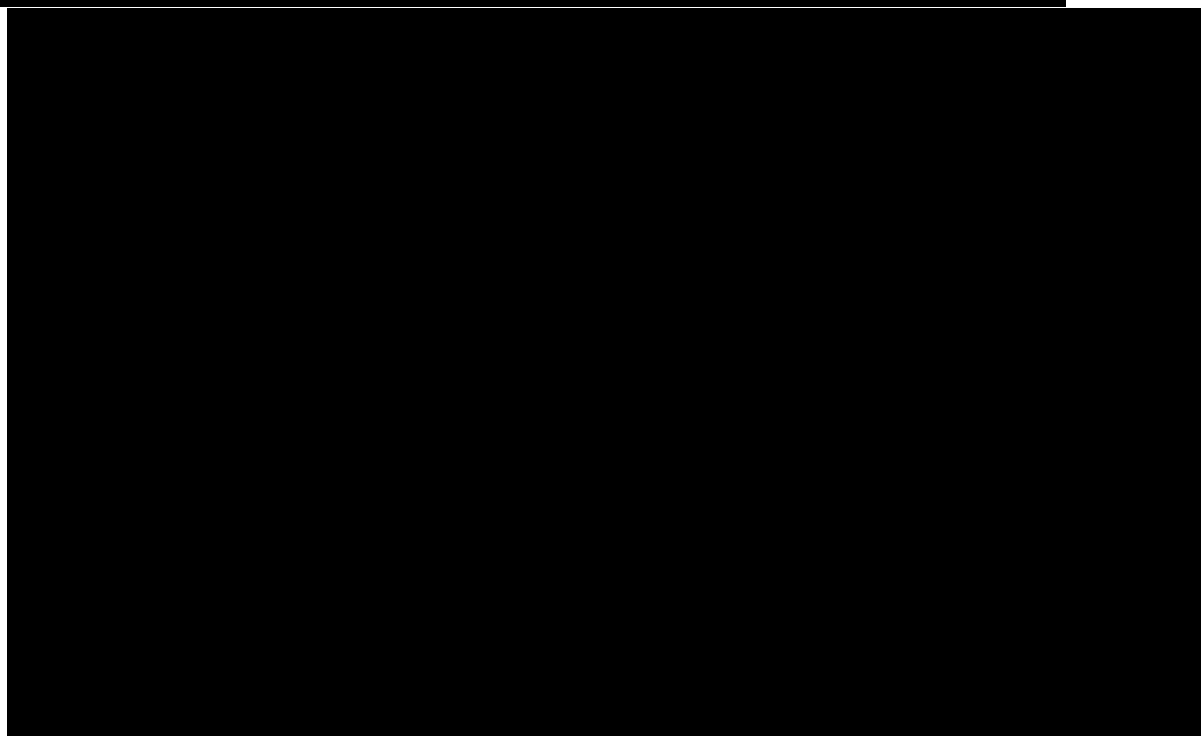
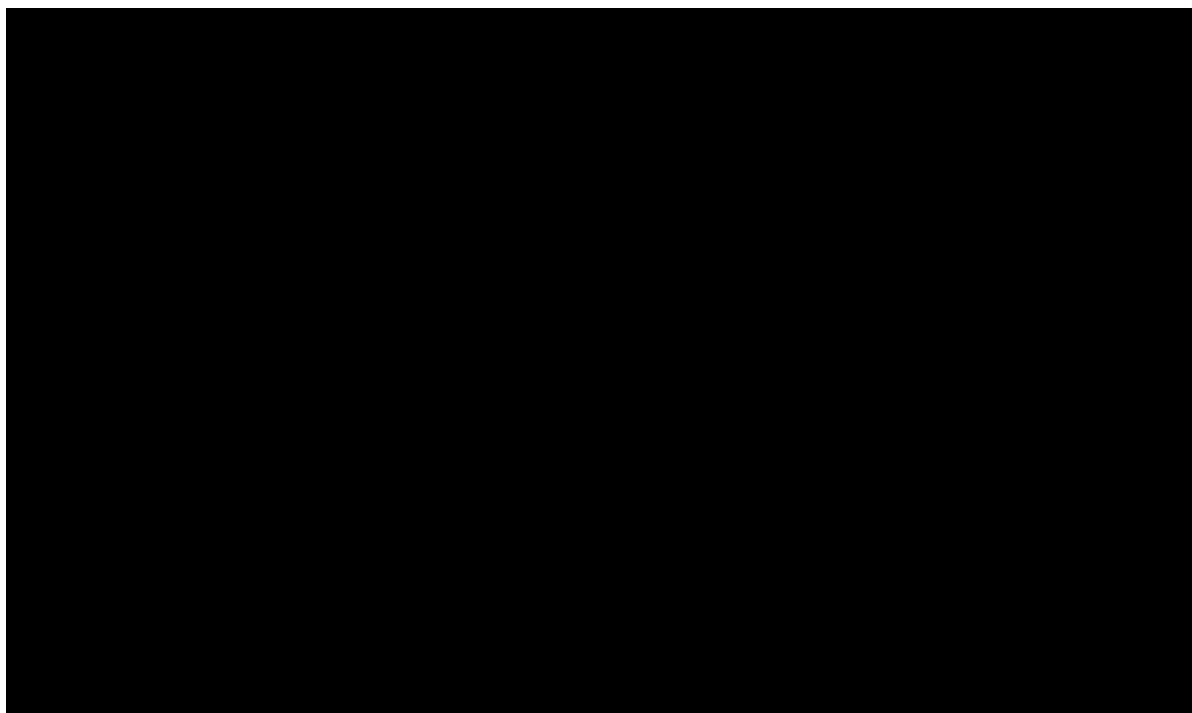
[Redacted text block]

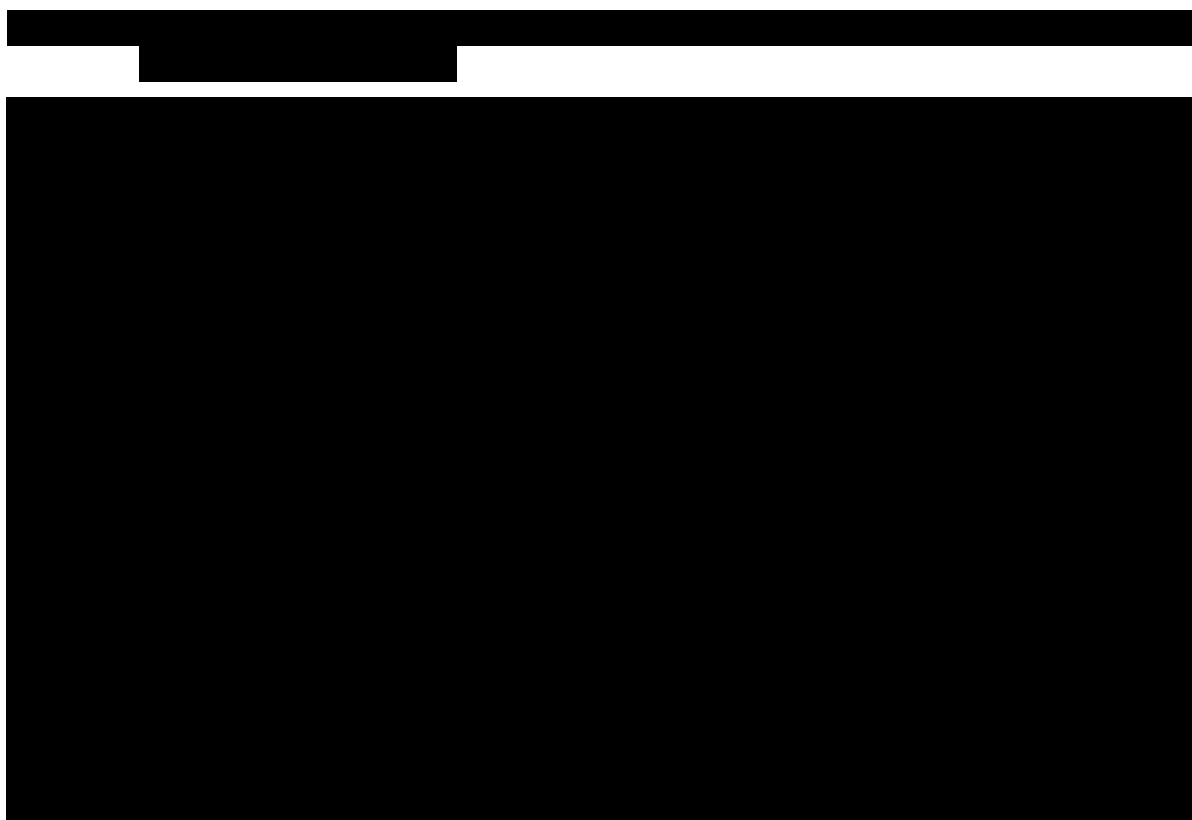
[Redacted text block]

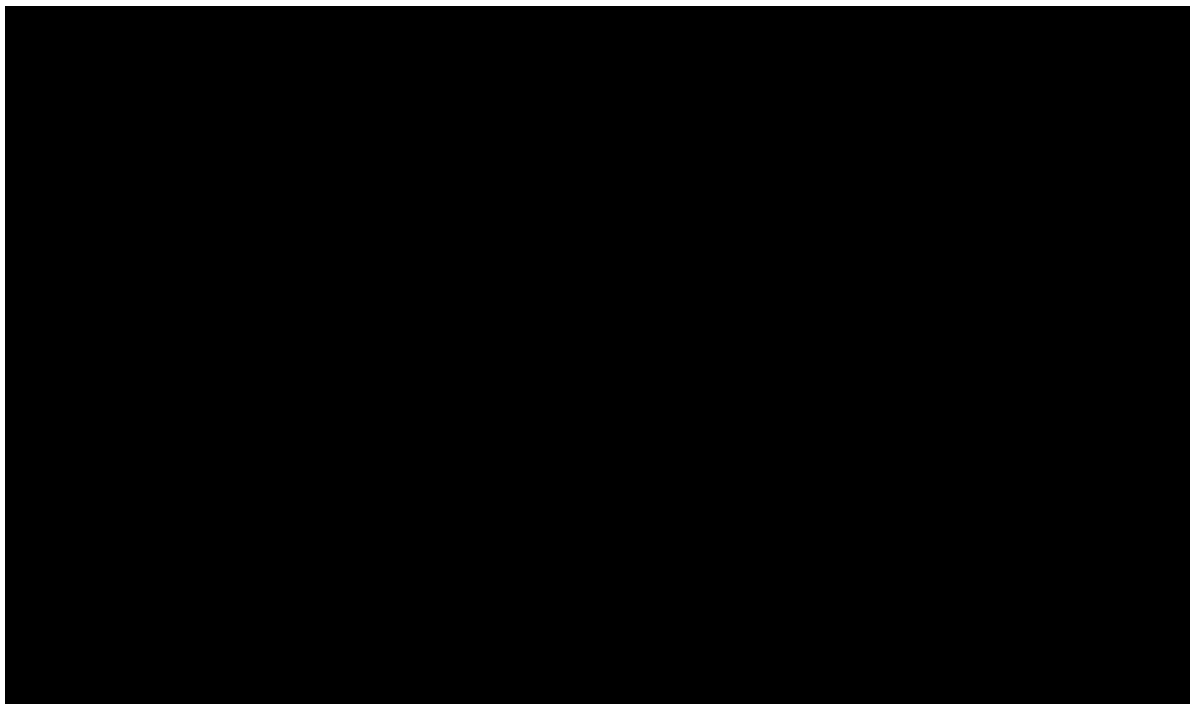




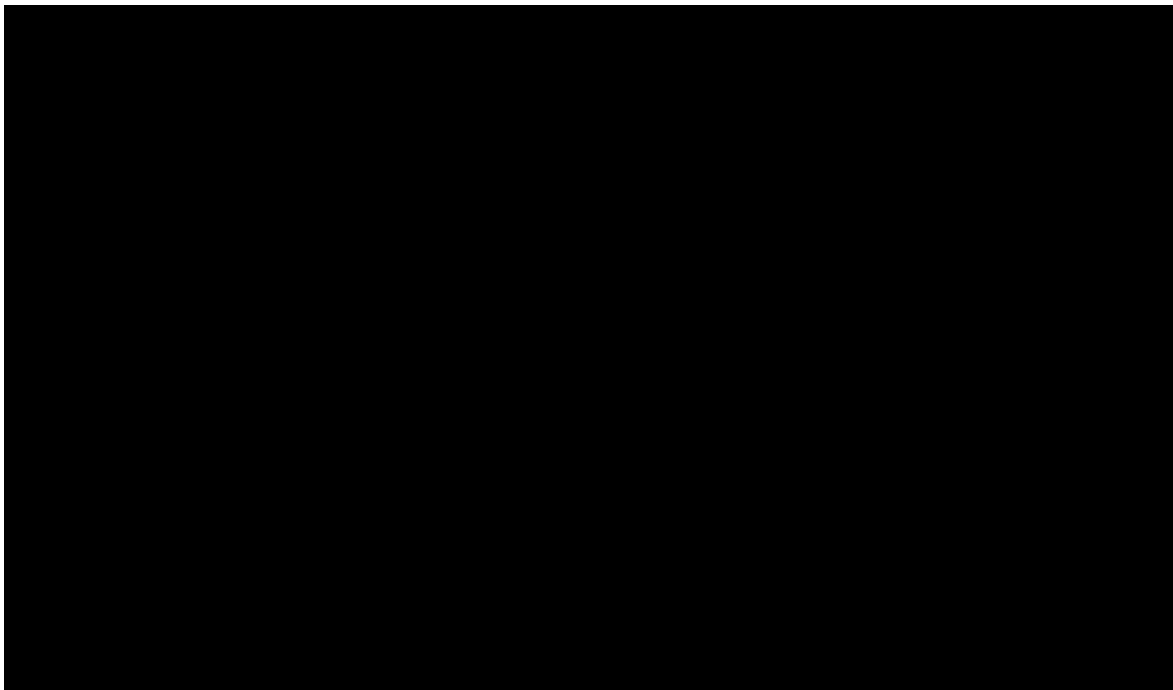






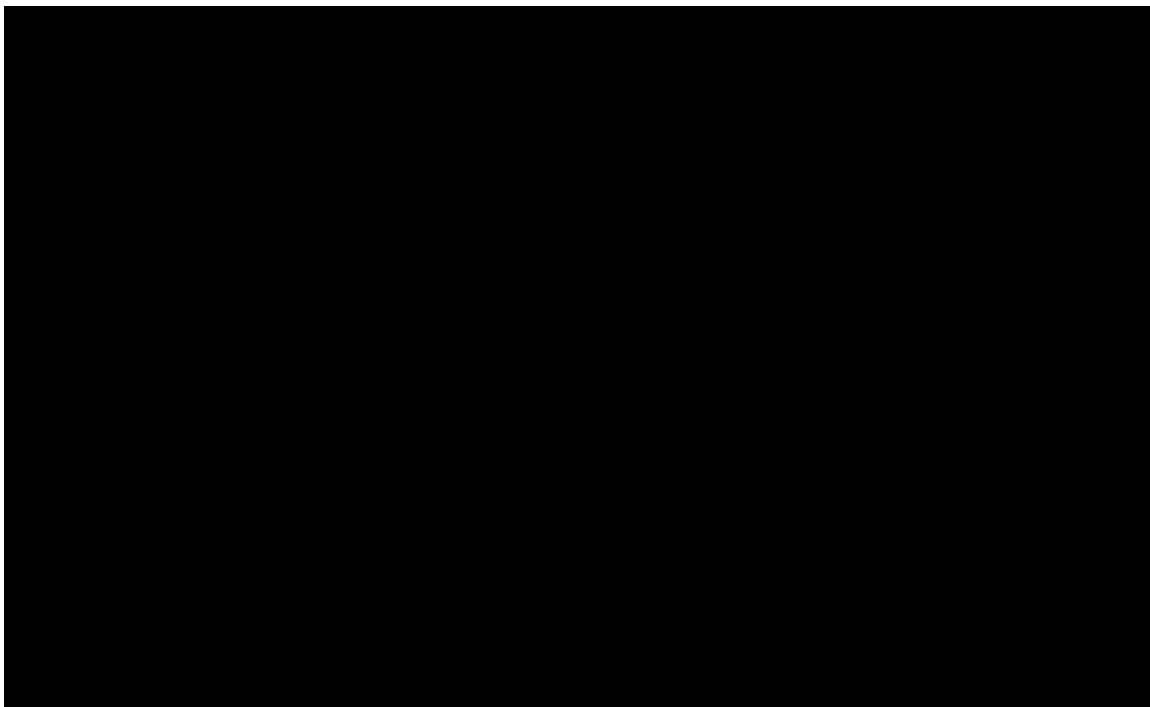


3.2.2.

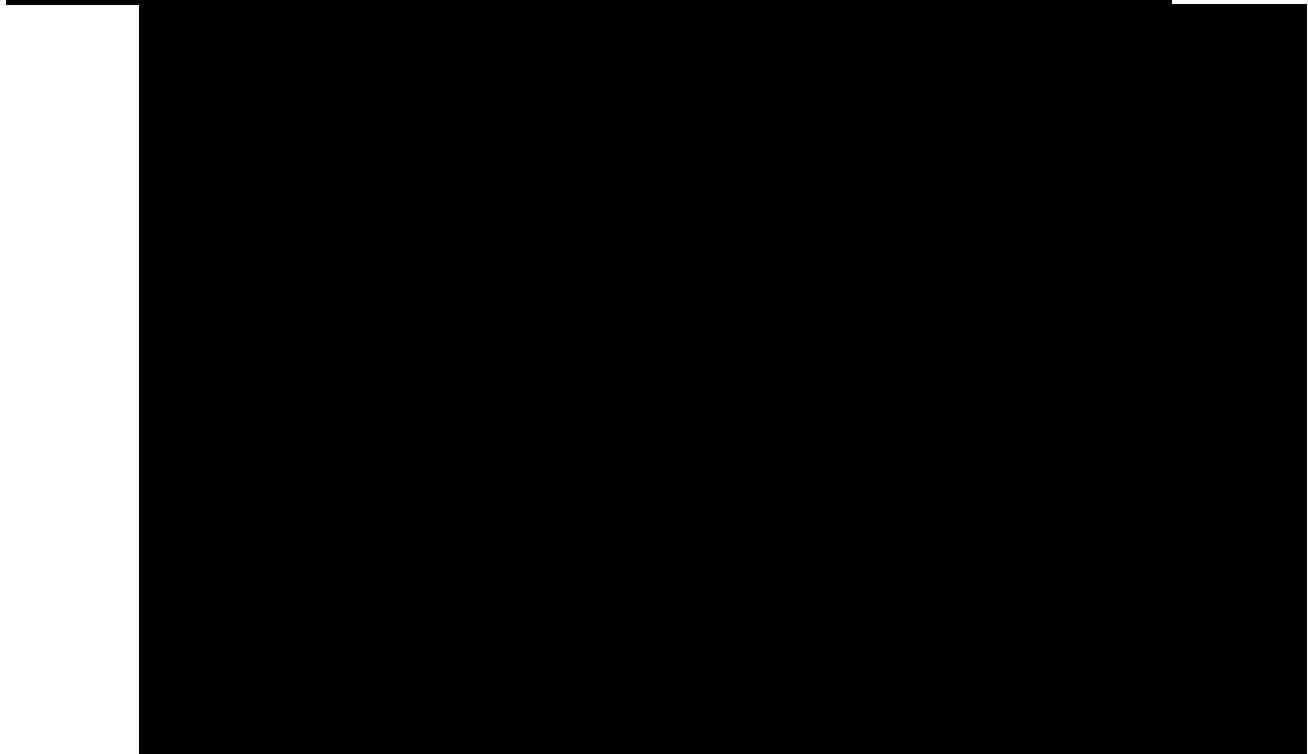
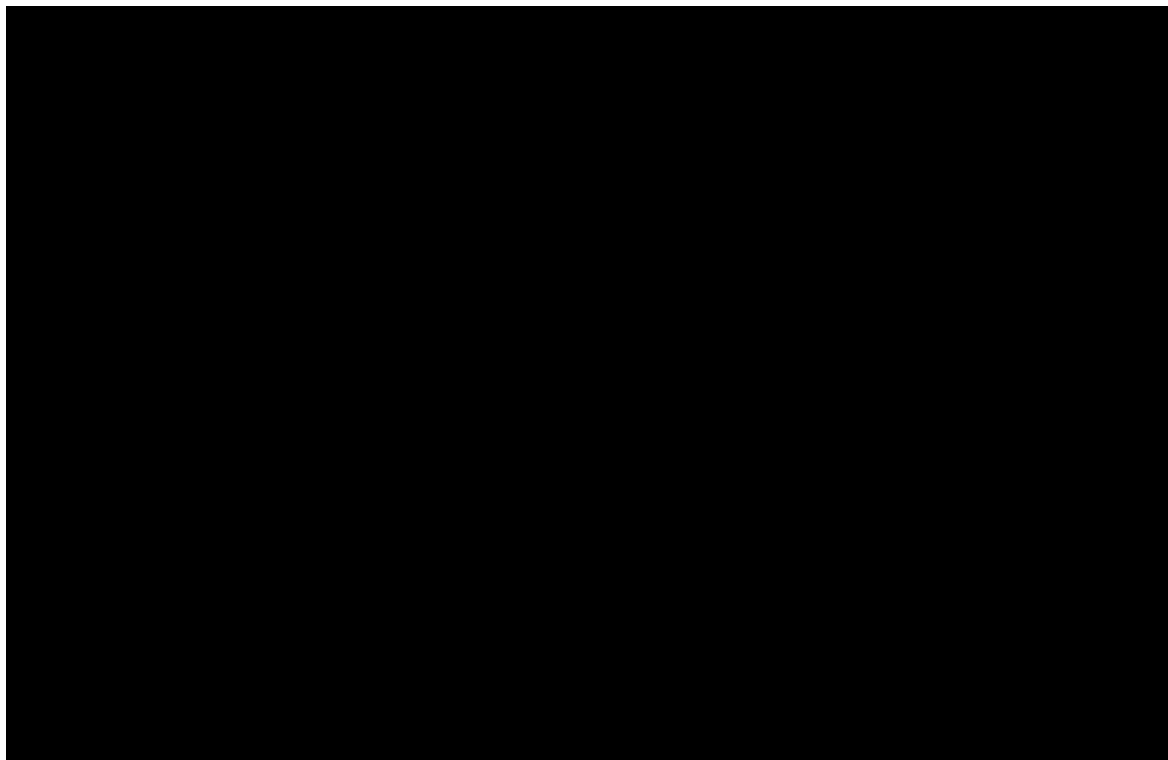


**Szczepienie uzupełniające**



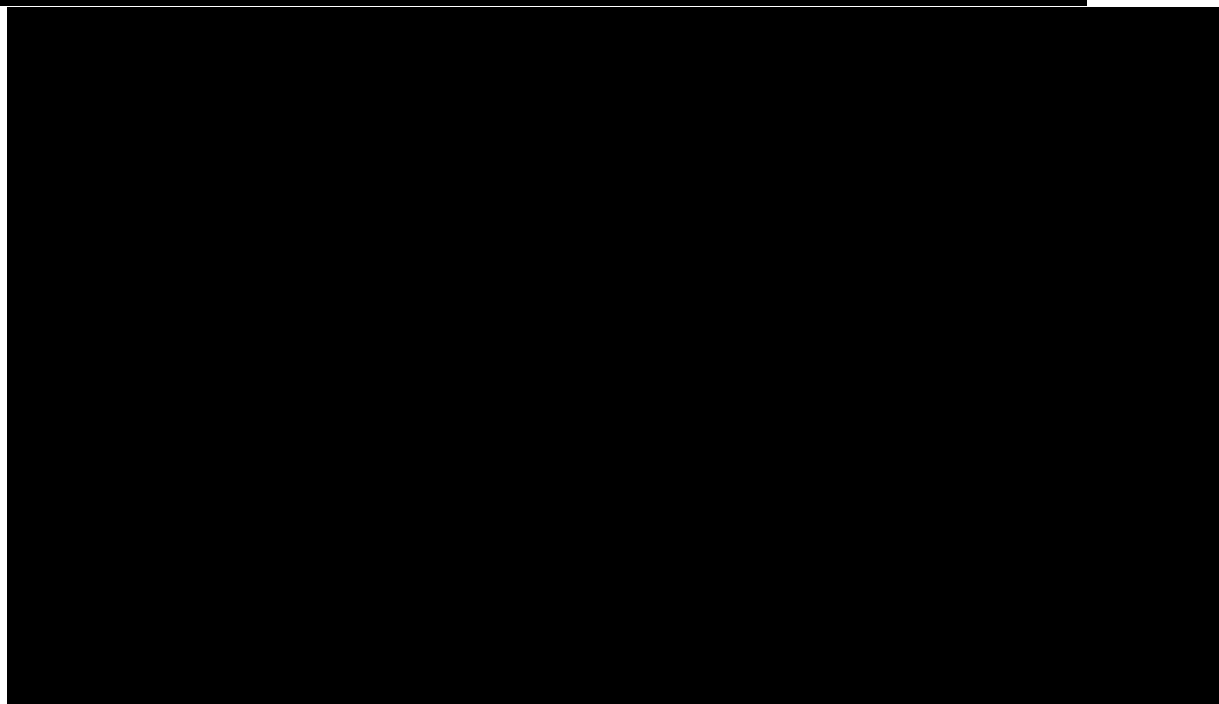
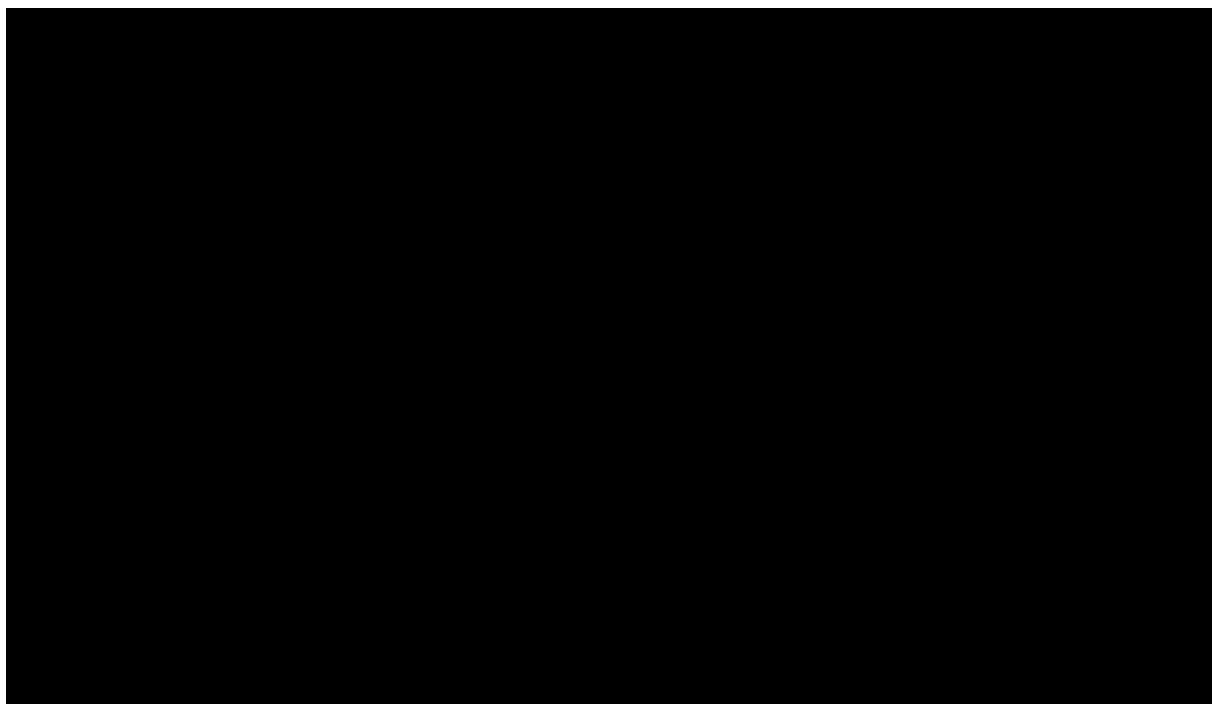














[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]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

[REDACTED]

### 3.4. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń (główne wyszukiwanie)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

### 3.5. Badania wykluczone z analizy klinicznej na podstawie pełnych tekstów i przyczyny wykluczeń (aktualizacja wyszukiwania)

[Redacted text block]

### 3.6. Opracowania wtórne wykluczone na podstawie analizy pełnych tekstów (główne wyszukiwanie)

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

### 3.7. Liczba trafień dla poszczególnych kwerend

Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem: [REDACTED]

Tabela 49. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1
8	[REDACTED]	1
9	[REDACTED]	1
10	[REDACTED]	1
11	[REDACTED]	1
12	[REDACTED]	1
13	[REDACTED]	1
14	[REDACTED]	1
15	[REDACTED]	1
16	[REDACTED]	1
17	[REDACTED]	1
18	[REDACTED]	1
19	[REDACTED]	1
20	[REDACTED]	1
21	[REDACTED]	1
22	[REDACTED]	1
23	[REDACTED]	1
24	[REDACTED]	1
25	[REDACTED]	1



Nr	Kwerendy	Liczba trafień
----	----------	----------------

Tabela 50. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1
8	[REDACTED]	1
9	[REDACTED]	1
10	[REDACTED]	1
11	[REDACTED]	1
12	[REDACTED]	1
13	[REDACTED]	1
14	[REDACTED]	1
15	[REDACTED]	1
16	[REDACTED]	1
17	[REDACTED]	1
18	[REDACTED]	1
19	[REDACTED]	1
20	[REDACTED]	1
21	[REDACTED]	1
22	[REDACTED]	1

Tabela 51. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych oraz badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
1	[REDACTED]	1
2	[REDACTED]	1
3	[REDACTED]	1
4	[REDACTED]	1
5	[REDACTED]	1
6	[REDACTED]	1
7	[REDACTED]	1
8	[REDACTED]	1
9	[REDACTED]	1
10	[REDACTED]	1
11	[REDACTED]	1
12	[REDACTED]	1
13	[REDACTED]	1
14	[REDACTED]	1
15	[REDACTED]	1
16	[REDACTED]	1
17	[REDACTED]	1
18	[REDACTED]	1

Nr	Kwerendy	Liczba trafień
19	[REDACTED]	■
20	[REDACTED]	■
21	[REDACTED]	■

### 3.8. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych włączonych do raportu

#### 3.8.1. Badania z randomizacją

Tabela 52. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].

Metodyka	
Rodzaj badania	prospektywne badanie z randomizacją, bez zaślepienia, w układzie równoległym, z aktywną kontrolą
Zaślepienie	brak
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Okres obserwacji	około 5 miesięcy (szczepienie pierwotne) + 1 miesiąc (szczepienie uzupełniające)
Oszacowanie wielkości próby	przy przyjęciu odsetka wycofań z badania na poziomie 20%, w celu osiągnięcia 80% mocy statystycznej do wykrycia wcześniej założonej, dopuszczalnej klinicznie 10% różnicy w osiągniętej seroprotekcji i serokonwersji między analizowanymi schematami szczepień, konieczne było włączenie do każdej z grup po 264 dzieci
Analiza statystyczna	ocena <i>non-inferiority</i> szczepionek wysokoskojarzonych Pentaxim względem trzech szczepionek podawanych oddzielnie; spełnienie hipotezy <i>non-inferiority</i> stwierdzano, gdy dolna granica 95% przedziału ufności określającego różnicę w osiągniętych wskaźnikach seroprotekcji i serokonwersji między analizowanymi grupami (szczepionek wysokoskojarzonych vs szczepionek podawanych oddzielnie) była większa niż założona granica istotności klinicznej (-10%) przyjęto poziom istotności $p < 0,025$
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskaźnik seroprotekcji</li> <li>• wskaźnik serokonwersji</li> <li>• średnie geometryczne miano przeciwciał</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>
Interwencja i komparatory	

Szczepienie pierwotne ([REDACTED]):

- **Pentaxim 2-3-4:**  $\geq 30$  IU toksoidu błoniczego (D),  $\geq 40$  IU toksoidu tężcowego (T), 25  $\mu$ g toksoidu krztuścowego (PT), 25  $\mu$ g hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygenu D<sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10  $\mu$ g polisacharydu *Haemophilus influenzae* typ b (PRP); domięśniowo w górną, przednio-boczną, zewnętrzną część prawego uda; podawana w 2., 3. i 4. miesiącu
- **Pentaxim 3-4-5:**  $\geq 30$  IU toksoidu błoniczego (D),  $\geq 40$  IU toksoidu tężcowego (T), 25  $\mu$ g toksoidu krztuścowego (PT), 25  $\mu$ g hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygenu D<sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10  $\mu$ g polisacharydu *Haemophilus influenzae* typ b (PRP); domięśniowo w górną, przednio-boczną, zewnętrzną część prawego uda; podawana w 3., 4. i 5. miesiącu
- **Grupa kontrolna:**  $\geq 30$  IU toksoidu błoniczego,  $\geq 40$  IU toksoidu tężcowego,  $\geq 4,0$  IU toksoidu krztuścowego (DTaP) + 40 jednostek antygenu D typu 1, 8 jednostek antygenu D typu 2, 32 jednostki antygenu D typu 3

3 (IPV, Imovax) + 10 µg polisacharydu *Haemophilus influenzae* typ b (PRP~T, ActHIB); DTaP: domięśniowo w górną część mięśnia naramiennego, IPV: domięśniowo w przednio-boczną, górną część prawego uda, PRP~T: domięśniowo w przednio-boczną, górną część lewego uda; podawana w 3., 4. i 5. Miesiącu

Szczepienie uzupełniające ( ):

Dzieci otrzymywały te same szczepionki, co w podczas szczepienia pierwotnego. Szczepienie uzupełniające wykonywano między 18-20. miesiącem życia.

Populacja						
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci urodzone w terminie (≥ 36 tydzień ciąży)</li> <li>masa urodzeniowa ≥ 2,5 kg</li> <li>≥ 2 miesiące (60-74 dni)</li> </ul>					
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wrodzony lub nabyty niedobór odporności</li> <li>choroba przewlekła uniemożliwiająca udział w badaniu</li> <li>wcześniejsze lub obecne napady padaczkowe</li> <li>terapia immunosupresyjna</li> <li>wcześniejsze transfuzje krwi lub produktów krwiopochodnych</li> <li>jakikolwiek szczepienie w ciągu 4 tygodni poprzedzających pierwszą wizytę kontrolną lub następujących po podaniu szczepienia analizowanego w badaniu (wyjątek: <i>Bacille Calmette-Guérin</i> i HBV, które mogły być podawane w ciągu 8 dni od badanego szczepienia)</li> <li>szczepienie przeciw błonicy, krztuścowi, tężcowi, <i>poliomyelitis</i> i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b</li> <li>ogólnoustrojowa nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki</li> <li>trombocytopenia lub włączenia zaburzenia krzepliwości krwi będące przeciwwskazaniem do domięśniowego podania szczepionki</li> <li>gorączka lub ostra choroba w dniu skryningu</li> </ul>					
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Mediana wieku [miesiące]	Mediana masy ciała [kg]	Odsetek chłopców (%)		
<b>Pentaxim 2-3-4, Pentaxim 3-4-5, grupa kontrolna</b>	792	2,2	5,5	49,6%-56,1%		
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie odnotowano istotnych różnic w wyjściowych charakterystykach demograficznych i klinicznych między grupami					
<b>Liczba dzieci:</b>	Skryning	Randomizacja	Populacja mITT i ocena bezpieczeństwa	Populacja PP (ocena skuteczności klinicznej – szczepienie pierwotne)	Całkowity cykl szczepienia pierwotnego	Całkowity cykl szczepienia uzupełniającego
<b>Pentaxim 2-3-4</b>		264	264 (100%)	254 (96,2%)	257 (97,3%)	251 (97,7%)
<b>Pentaxim 3-4-5</b>	792	264	243 (92,0%)	229 (86,7%)	237 (89,8%)	233 (98,3%)
<b>Grupa kontrolna</b>		264	244 (92,4%)	232 (87,9%)	237 (89,8%)	228 (96,2%)

## Wyniki

### SZCZEPIENIE PIERWOTNE (████████)

**Skuteczność kliniczna** (Pentaxim 2-3-4 vs Pentaxim 3-4-5 vs grupa kontrolna; N = 254 vs N = 229 vs N = 232):

- wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji ≥ 89,1%
- nie stwierdzono różnic w osiąganym wskaźniku seroprotekcji i serokonwersji między analizowanymi grupami
- średnie geometryczne miano przeciwciał po zastosowaniu szczepień znacznie wzrosło w porównaniu do wartości wyjściowych

**Bezpieczeństwo** (Pentaxim 2-3-4 vs Pentaxim 3-4-5 vs grupa kontrolna; liczba dawek: N = 777 vs N = 721 vs N = 718):

- AEs w miejscu iniekcji:
  - **jakiegokolwiek działania niepożądane:** 35,3% vs 33,8% vs 29,1%, 29,2% i 29,9%
  - **tkliwość:** 26,4% vs 25,0% vs 25,8%, 26,2% i 27,7%
  - **rumień:** 20,8% vs 19,8% vs 8,9%, 8,6% i 8,2%
  - **obrzęk:** 13,6% vs 11,9% vs 4,3%, 3,6% i 3,5%
- ogólne AEs:
  - **jakiegokolwiek działania niepożądane:** 52,6% vs 51,2% vs 51,5%
  - **gorączka:** 28,7% vs 32,3% vs 30,9%
  - **wymioty:** 23,8% vs 16,8% vs 16,3%
  - **nasiloną płaczliwość:** 21,0% vs 21,2% vs 27,7%
  - **senność:** 14,8% vs 13,6% vs 13,8%
  - **utrata apetytu:** 15,1% vs 17,2% vs 15,9%
  - **drażliwość:** 16,3% vs 16,4% vs 19,5%

### SZCZEPIENIE UZUPEŁNIAJĄCE (████████)

**Skuteczność kliniczna** (Pentaxim 2-3-4 vs Pentaxim 3-4-5 vs grupa kontrolna; N = 249 vs N = 230 vs N = 226):

- wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji ≥ 99,6%
- nie stwierdzono różnic w osiąganym wskaźniku seroprotekcji i serokonwersji między analizowanymi grupami
- średnie geometryczne miano przeciwciał po zastosowaniu szczepienia uzupełniającego znacznie wzrosło w porównaniu do okresu przed szczepieniem

**Bezpieczeństwo** (Pentaxim 2-3-4 vs Pentaxim 3-4-5 vs grupa kontrolna; N = 251 vs N = 233 vs N = 228):

- AEs w miejscu iniekcji:
  - **jakiegokolwiek działania niepożądane:** 47,8% vs 49,4% vs 33,3%
  - **tkliwość:** 33,9% vs 39,5% vs 25,0% vs 24,6% vs 27,2%
  - **rumień:** 37,1% vs 36,9% vs 13,6% vs 10,5% vs 11,8%
  - **obrzęk:** 27,5% vs 26,6% vs 7,51% vs 5,71% vs 5,31%
- ogólne AEs:
  - **jakiegokolwiek działania niepożądane:** 47,0% vs 52,4% vs 39,0%
  - **gorączka:** 32,7% vs 37,8% vs 21,5%
  - **wymioty:** 6,4% vs 9,4% vs 3,9%
  - **senność:** 6,8% vs 11,2% vs 4,8%
  - **utrata apetytu:** 19,6% vs 24,5% vs 14,9%
  - **nasiloną płaczliwość:** 15,1% vs 18,5% vs 15,8%
  - **drażliwość:** 16,3% vs 18,9% vs 15,8%

## Uwagi

- badanie zostało zatwierdzone przez wewnętrzną komisję bioetyczną
- randomizację przeprowadzono w stosunku 1:1:1
- w badaniu nie przedstawiono szczegółowych charakterystyk wyjściowych poszczególnych grup

### 3.8.2. Badania bez randomizacji

Tabela 53. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].

[REDACTED]			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		<b>Okres obserwacji</b>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	do 6 dni po każdej iniekcji w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	nie przedstawiono opisu sposobu doboru wielkości próby; w celu porównania danych kategorycznych wykorzystywano test $\chi^2$ oraz test Fishera; przyjęto poziom istotności statystycznej $< 0,05$		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Pentaxim (DTaP-IPV//PRP~T):</b> szczepienie pierwotne i uzupełniające, o następującym składzie: <math>\geq 30</math> IU toksoidu błoniczego (D), <math>\geq 40</math> IU toksoidu tężcowego (T), 25 <math>\mu\text{g}</math> toksoidu krztuścowego (PT), 25 <math>\mu\text{g}</math> hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygenu D<sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 <math>\mu\text{g}</math> polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP); szczepienie pierwotne podawane w 2., 4. i 6. miesiącu, zaś uzupełniające w 18. miesiącu życia; domięśniowo, w udo</p> <p><b>Dodatkowe szczepienie:</b> nie sprecyzowano</p>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci poddane szczepieniu w okresie pierwszych 3 miesięcy życia</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ciężkie choroby neurologiczne lub napady padaczkowe</li> <li>poważne, przewlekłe schorzenia</li> <li>poważne wady wrodzone lub podejrzenia upośledzenia układu odporności</li> </ul>		
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek [lata]	Liczba chłopców (%)
<b>Pentaxim (pierwotne i uzupełniające)</b>	343	bd.	1217 (50,7%)*
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie dotyczy		
<b>Przebieg dzieci</b>	W ramach szczepienia pierwotnego Pentaxim otrzymało 343 dzieci: 1. dawkę 67, 2. dawkę 84, 3. dawkę 77, natomiast szczepienie uzupełniające wykonano u 115 dzieci		
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie przedstawiono</li> </ul>		
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczepionka była dobrze tolerowana</li> <li>nie stwierdzono ciężkich działań niepożądanych</li> <li>reakcje miejscowe były bardzo rzadkie</li> <li>najczęstszymi działaniami niepożądanymi były gorączka i drażliwość</li> <li>nie stwierdzono znamienych różnic w częstości występowania działań niepożądanych między szczepieniem pierwotnym a uzupełniającym</li> </ul>		

[REDACTED]

**Uwagi**

- w badaniu wyróżniono także grupy dzieci otrzymujących szczepionki DTwP + OPV oraz DTwP + OPV + PRP~T, jednak z uwagi na podawanie w nich doustnej szczepionki przeciw *poliomyelitis* nie stanowiły one komparatora dla Pentaximu w niniejszym raporcie
- badanie przeprowadzono w latach 2006-2008

\* dane dla całej populacji dzieci uwzględnionych w badaniu.



Tabela 54. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]

[REDACTED]			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	<b>Okres obserwacji</b>	do 1 miesiąca po szczepieniu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	w celu przeprowadzenia oceny <i>non-inferiority</i> względem historycznej grupy kontrolnej z 90% mocą statystyczną badania, przy założonej klinicznie istotnej różnicy na poziomie 10%, z uwzględnieniem odsetka wycofań z badania na poziomie 15%, liczebność każdej z grup 212 dzieci		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Pentaxim (DTaP-IPV//PRP~T):</b> szczepienie pierwotne, o następującym składzie: ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygenu D<sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP); w 6., 10., 14. tygodniu życia; domięśniowo w przednią część prawego uda</p> <p><b>Dodatkowe szczepienie:</b> Recomvax: szczepionka przeciw HBV, podawana ze szczepieniem pierwotnym</p>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci, urodzone w ≥ 37. tygodniu ciąży</li> <li>masa urodzeniowa ≥ 2,5 kg</li> <li>brak zakażenia HBV u matki</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>choroby układu immunologicznego, w tym HIV</li> <li>poważne wady lub schorzenia wrodzone</li> <li>poważne choroby lub nowotwory złośliwe</li> <li>napady padaczkowe i choroby neurologiczne w wywiadzie</li> <li>stwierdzenie u matki alergii na składniki szczepionki lub choroby wątroby</li> <li>wcześniejsze leczenie immunosupresyjne (inne niż wziewne lub miejscowe sterydy)</li> <li>przetoczenie immunoglobulin lub innych produktów krwiopochodnych</li> <li>szczepienie przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>poliomyelitis</i> i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b</li> <li>inne szczepienie, z wyłączeniem szczepionki BCG (<i>Bacille Calmette-Guérin</i>)</li> </ul>		
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średnia wieku (SD) [dni]	Liczba chłopców (%)
<b>Pentaxim (pierwotne)</b>	424	włączenie: 1,0 (0,6) pierwsze szczepienie: 6,4 (0,5)	242 (57%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie dotyczy		
<b>Przeptyw dzieci</b>	łącznie w 2 grupach z Pentaximem włączono 424 dzieci; ≥ 1 dawkę szczepionki otrzymało 204 (96%) dzieci, z czego pełny schemat szczepienia otrzymało 200 (94%) dzieci (4 przedwcześnie wycofano z badania)		
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u wszystkich dzieci stwierdzono seroprotekcję wobec antygenów T oraz <i>poliomyelitis</i></li> </ul>		

<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin: 0 auto;"></div>	
<p style="text-align: center;"><b>Bezpieczeństwo</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zabezpieczające miano przeciwciał względem D i PRP odnotowano odpowiednio u 97,1% i 98,7% dzieci</li> <li>co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA stwierdzono odpowiednio u 95,1% i 88,8% dzieci</li> </ul> <p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>najczęstszym miejscowym działaniem niepożądanym był ból (12,0% dawek)</li> <li>najczęstszymi ogólnymi działaniami niepożądanymi były: gorączka (12,2% dawek), i drażliwość (11,6%)</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Uwagi</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>badanie opisano jako próbę z randomizacją, w której wyróżniono 2 grupy różniące się schematem podawania szczepionki przeciw HBV (0., 6. i 14. tydzień lub 6., 10., 14. tydzień życia); w niniejszej analizie badanie opisano jako prospektywną próbę bez grupy kontrolnej, przedstawiając wyniki łącznie dla obu wyróżnionych grup</li> <li>ocena bezpieczeństwa – populacja dzieci, które otrzymały <math>\geq 1</math> dawkę szczepionki</li> </ul>

Tabela 55. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]

[REDACTED]				
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		<b>Okres obserwacji</b>	do 1,5 miesiąca po każdym szczepieniu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	nie przedstawiono opisu sposobu doboru wielkości próby; stosowano test t i test Mann-Whitney U			
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Pentavac (DTaP-IPV//PRP~T):</b> szczepienie pierwotne, o następującym składzie: <math>\geq 30</math> IU toksoidu błoniczego (D), <math>\geq 40</math> IU toksoidu tężcowego (T), 25 <math>\mu\text{g}</math> toksoidu krztuścowego (PT), 25 <math>\mu\text{g}</math> hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygenu D<sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 <math>\mu\text{g}</math> polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP); w 2., 4. i 6. miesiącu życia; domięśniowo w przednią część uda</p> <p><b>Dodatkowe szczepienie:</b> dzieci otrzymywały szczepienie uzupełniające w 13. miesiącu (nie było to zgodne z charakterystyką produktu leczniczego szczepionki Pentaxim [ChPL Pentaxim 2012])</p>			
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci, urodzone w terminie</li> <li>masa urodzeniowa <math>\geq 2,5</math> kg</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie przedstawiono</li> </ul>			
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [miesiące]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Liczba chłopców (%)
<b>Pentavac (pierwotne)</b>	116	około 2 miesiące	bd.	bd.
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie dotyczy			
<b>Przeływ dzieci</b>	łącznie w dwóch grupach włączono 236 dzieci; wiadomo jedynie, że pełny schemat szczepienia Pentaximem (2-6. i 13. miesiąc życia) ukończyły wszystkie dzieci			
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ochronny poziom przeciwciał antyT i anty-D (<math>\geq 0,01</math> <math>\mu\text{g/ml}</math>) odnotowano u wszystkich zaszczepionych dzieci</li> <li>poziom przeciwciał przeciw T <math>\geq 0,1</math> <math>\mu\text{g/ml}</math> i D <math>\geq 0,1</math> <math>\mu\text{g/ml}</math> odnotowano odpowiednio u 99,1% i 96,6% dzieci</li> <li>średnie geometryczne miano przeciwciał anty-D: 0,41 i anty-T: 1,21</li> <li>co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA zaobserwowano u wszystkich zaszczepionych dzieci</li> </ul>			
<b>Bezpieczeństwo</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie odnotowano przypadków epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych, napadów padaczkowych i przypadków nadmiernego i nieuzasadnionego płaczu</li> </ul>			

[REDACTED]	
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• nie odnotowano poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepieniem</li><li>• u większości dzieci (90,6% nie stwierdzono miejscowych działań niepożądanych po podaniu 3. iniekcji szczepionki</li><li>• najczęstszymi miejscowymi działaniami niepożądanymi po 3. Iniekcji były: gorączka <math>\geq 38,0^{\circ}\text{C}</math> (8,5%) oraz obrzęk <math>\geq 2</math> cm (7,7%)</li> <li>• w badaniu wyróżniono 2 schematy podawania Pentavacu; drugi z nich, w którym szczepienie pierwotne podawano w 3. i 5. miesiącu nie był zgodny z charakterystyką produktu leczniczego i kalendarzem szczepień w Polsce, dlatego nie uwzględniono go w niniejszym raporcie; to samo założenie przyjęto względem schematu szczepienia uzupełniającego</li><li>• badanie przeprowadzono między listopadem 1994 a kwietniem 1996 roku</li></ul>

Tabela 56. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].

[REDACTED]			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		<b>Okres obserwacji</b>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	do 1 miesiąca po każdym szczepieniu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	oszacowano, że liczebność populacji na poziomie 226 dzieci, przy założeniu odsetka 20% przerywających badanie, umożliwiła porównanie z historyczną grupą kontrolną; przedstawiono statystyki opisowe		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Pentaxim (DTaP-IPV//PRP~T):</b> szczepienie pierwotne i uzupełniające, o następującym składzie: ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygenu D<sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP); szczepienie pierwotne podawano w 6., 10. i 14. tygodniu, zaś uzupełniające w 18.-19. miesiącu życia; domięśniowo w przednią część prawego lub lewego uda</p> <p><b>Dodatkowe szczepienie:</b> Euvax B: szczepionka przeciw HBV, podawana ze szczepieniem pierwotnym</p>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci, urodzone w terminie (≥ 37. tydzień ciąży)</li> <li>• masa urodzeniowa ≥ 2,5 kg</li> </ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obowiązywały te same kryteria, co podczas rekrutacji do szczepienia pierwotnego</li> <li>• dzieci musiały ukończyć szczepienie pierwotne</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wrodzona lub nabyta wada układu odpornościowego</li> <li>• wcześniejsze leczenie immunosupresyjne</li> <li>• ogólnoustrojowa nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki</li> <li>• przewlekła choroba mogąca zaburzać udział lub ukończenie badania</li> <li>• przetoczenie krwi lub produktów krwiopochodnych</li> <li>• jakiegokolwiek szczepienie poprzedzające szczepienia przewidziane w badaniu (wyjątek Bacille Calmette-Guérin i HBV)</li> <li>• szczepienie przeciw lub stwierdzenie w wywiadzie błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>poliomyelitis</i> i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub HBV</li> <li>• trombocytopenia lub zaburzenia krzepliwości krwi uniemożliwiające podanie domięśniowe szczepionek</li> <li>• napady padaczkowe w wywiadzie</li> </ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie sprecyzowano</li> </ul>		
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Liczba chłopców (%)
<b>Pentaxim (pierwotne)</b>	226	4,5 (0,5)	120 (53,1%)

[REDACTED]			
Pentaxim (uzupełniające)	207	bd.	bd.
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie dotyczy		
<b>Przebieg dzieci</b>	<p>do badania włączono 226 dzieci, z czego 10 (4,4%) nie ukończyło części badania dotyczącej szczepienia pierwotnego (wycofanie zgody na udział w badaniu: n = 6, złamanie protokołu: n = 2, utrata z obserwacji: n = 2)</p> <p>spośród 216 dzieci, które ukończyły szczepienie pierwotne, 3 została wycofana z badania, 1 utracono z obserwacji, w przypadku 5 stwierdzono złamanie protokołu; szczepieniu uzupełniającemu poddano 207 (96%) dzieci</p>		
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne</b> (liczba dzieci: 226, liczba iniekcji: 658):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom przeciwciał zapewniający ochronę przed poszczególnymi antygenami stwierdzono u <math>\geq 98,6\%</math> dzieci</li> <li>co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA stwierdzono odpowiednio u 93,7% i 85,7% dzieci</li> </ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające</b> (liczba dzieci: 216, liczba iniekcji: 216):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom przeciwciał zapewniający ochronę przed poszczególnymi antygenami stwierdzono u <math>\geq 98,0\%</math> dzieci</li> <li>co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA stwierdzono odpowiednio u 96,8% i 91,7% dzieci</li> </ul>		
<b>Bezpieczeństwo</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne</b> (liczba dzieci: 226, liczba iniekcji: 658):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>najczęstszym działaniem niepożądanym w miejscu iniekcji było zaczerwienienie (17,3% dawek)</li> <li>rzadko obserwowano ciężkie działania niepożądane w miejscu iniekcji (<math>\leq 3\%</math> dawek)</li> <li>najczęstszymi ogólnymi działaniami niepożądanymi były: gorączka (15,3% dawek), drażliwość (13,7%) i wymioty (13,2%)</li> <li>rzadko obserwowano ciężkie ogólne działania niepożądane (<math>\leq 3\%</math> dawek)</li> <li>u 11 (4,9%) dzieci odnotowano poważne działania niepożądane; żadne nie było związane ze szczepieniem</li> <li><math>\geq 1</math> dowolne działania niepożądane wystąpiło u 119 (53,1%) dzieci; jeden przypadek (łagodnej wysypki plamistej) został uznany za związany ze szczepieniem</li> <li>żadnego z dzieci nie wycofano z badania z powodu działań niepożądanych</li> </ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające</b> (liczba dzieci: 216, liczba iniekcji: 216):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>najczęstszym działaniem niepożądanym w miejscu iniekcji było zaczerwienienie (21,7% dzieci)</li> <li>rzadko obserwowano ciężkie działania niepożądane w miejscu iniekcji (<math>\leq 1\%</math> dzieci)</li> <li>najczęstszymi ogólnymi działaniami niepożądanymi były: gorączka (19,3% dzieci), drażliwość (12,1%) i wymioty (10,6%)</li> <li>rzadko obserwowano ciężkie ogólne działania niepożądane (<math>\leq 1,4\%</math>)</li> </ul>		
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena szczepienia pierwotnego i uzupełniającego, odpowiednio [REDACTED]</li> <li>część uzupełniająca badania przeprowadzono między lipcem 2007 a kwietniem 2008 roku</li> </ul>		

Tabela 57. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].

[REDACTED]			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej	<b>Okres obserwacji</b>	4 tygodnie od szczepienia pierwotnego
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<p>przy założeniu braku wpływu jednoczesnego podawania Pentavacu i szczepionki przeciw HBV na odpowiedź immunologiczną oraz przyjęciu poziomu istotności statystycznej 0,025 i błędu drugiego rodzaju na poziomie 0,1, liczebność populacji badania ustalono na 140 dzieci;</p> <p>przyjęto poziom istotności statystycznej <math>p &lt; 0,025</math></p>		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Pentavac (DTaP-IPV//PRP~T):</b> szczepienie pierwotne, o następującym składzie: <math>\geq 30</math> IU toksoidu błoniczego (D), <math>\geq 40</math> IU toksoidu tężcowego (T), 25 <math>\mu\text{g}</math> toksoidu krztuścowego (PT), 25 <math>\mu\text{g}</math> hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygenu D<sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 <math>\mu\text{g}</math> polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP, Act-HIB); w 2., 3., 4. miesiącu życia; domięśniowo w lewy mięsień naramienny</p> <p><b>Dodatkowe szczepienie:</b> Recombivax: szczepionka przeciw HBV, podawana ze szczepieniem pierwotnym</p>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci, urodzone w <math>\geq 36</math>. tygodniu ciąży (na podstawie daty spodziewanej miesiączki)</li> <li>• masa urodzeniowa <math>&gt; 2,5</math> kg</li> <li>• wiek 8.-10. tydzień życia</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie choroby przewlekłe</li> <li>• wcześniejsze szczepienie uzupełniające przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>poliomyelitis</i> i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub HBV albo stwierdzenie którejś z tych chorób w wywiadzie</li> <li>• szczepionka BCG (Bacille Calmette-Guérin) podana w ciągu 3 tygodni przed włączeniem</li> <li>• udział w innym badaniu klinicznym</li> <li>• alergia na jakikolwiek składnik szczepionki</li> <li>• prawdopodobieństwo utraty z obserwacji lub słabej zgodności z protokołem próby</li> <li>• zespół nagłej śmierci niemowląt (SIDS) w wywiadzie rodzinnym</li> <li>• napady padaczkowe w wywiadzie</li> <li>• wcześniejsze leczenie matki lub dziecka ludzkimi hormonami wzrostu</li> <li>• wcześniejsze leczenie mogące wpływać na odpowiedź immunologiczną</li> <li>• schorzenie współtowarzyszące mogące zaburzać ocenę odpowiedzi na szczepienie</li> </ul>		
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średnia wieku [miesiące]	Liczba chłopców (%)
<b>Pentavac (pierwotne)</b>	162	bd.	82 (50,6%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie dotyczy		
<b>Przeptyw dzieci</b>	do badania włączono 162 dzieci; wszystkie ukończyły pełny schemat szczepienia pierwotne-		


	
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p>go; nie stwierdzono żadnego przypadku utraty dziecka z obserwacji</p> <p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u wszystkich dzieci uzyskano ochronny poziom przeciwciał anty-D, anty-T i anty-polio typ 2 i 3, natomiast u 99,3% dzieci odnotowano zabezpieczające miano przeciwciał względem <i>poliomyelitis</i> typ 1, zaś u 98,0% dzieci względem PRP</li> <li>co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA stwierdzono odpowiednio u 98,9% i 95,9% dzieci</li> </ul>
<b>Bezpieczeństwo</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>nie stwierdzono poważnych działań niepożądanych</li> <li>miejscowe natychmiastowe działania niepożądane były rzadkie</li> <li>podczas 7 dni od momentu szczepienia u 12 (7,4%) dzieci konieczna była konsultacja lekarska z powodu działań niepożądanych; żaden z przypadków nie był związany ze szczepieniem</li> </ul>
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa – populacja ITT dzieci poddanych szczepieniu</li> <li>w analizie <i>per-protocol</i> nie uwzględniono 11 dzieci (6,8%), u których stwierdzono poważne złamanie protokołu</li> </ul>



Tabela 58. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].

[REDACTED]				
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		<b>Okres obserwacji</b>	do 1 miesiąca po ukończeniu szczepienia (pierwotnego i uzupełniającego)
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	w celu osiągnięcia 90% mocy statystycznej badania liczebność każdej grup określono na 122 dzieci; stosowano test Tukeya			
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Pentaxim* (DTaP-IPV//PRP~T):</b> szczepienie pierwotne, o następującym składzie: ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygenu D<sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP~T); w 2., 4. i 6. miesiącu życia; domięśniowo, w przednio bocznej części uda</p> <p>dopuszczano odstępstwo ± 4 tygodnie od ustalonej daty szczepienia, z zachowaniem określonego czasu między kolejnymi iniekcjami</p> <p><b>Dodatkowe szczepienie:</b> w szczepieniu uzupełniającym stosowano szczepionki DTaP-PRP~T i OPV – interwencja nieuwzględniona w raporcie, nie przedstawiono danych na jej temat</p>			
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci, urodzone w terminie (≥ 37. tydzień ciąży), masa urodzeniowa &gt; 2,5 kg</li> <li>wiek: 2 miesiące (± 4 tygodnie)</li> </ul>			
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>szczepienie przeciw lub stwierdzenie w wywiadzie błonicy, tężca, krztuśca, <i>poliomyelitis</i> lub inwazyjnych zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b</li> <li>przeciwwskazania do szczepienia DTaP, PRP~T lub IPV</li> <li>przed wykonaniem każdej iniekcji w szczepieniu pierwotnym pielęgniarka oceniała kryteria włączenia oraz możliwość podania kolejnej dawki; szczepionki nie podawano, gdy po poprzedniej iniekcji u dziecka wystąpiły: napady padaczkowe, gorączka ≥ 40,5 °C (w odbyciu), nieukojonny płacz, reakcje alergiczne lub epizody hipotoniczno-hiporaktywne (w ciągu 72 godzin od zaszczepienia) lub plamica małopłytkowa (bezpśrednio po podaniu szczepionki); gorączka ≥ 38,3 °C lub ostre schorzenia ograniczające funkcjonowanie (<i>self-limiting illness</i>) stanowiły czasowe przeciwwskazania do podania kolejnej dawki szczepionki</li> </ul>			
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek (SD) [miesiące]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Liczba chłopców (%)
<b>Pentavac (pierwotne)</b>	144*	bd.	bd.	bd.
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie dotyczy			
<b>Przeptyw dzieci</b>	podano jedynie, że w szczepieniu pierwotnym 1. dawkę otrzymało 710 dzieci, z czego 698 (96,5%) i 676 (95,0%) otrzymało odpowiednio 2. i 3. dawkę; opisano również przyczyny wykluczeń dzieci przed zakończeniem pełnego cyklu szczepienia pierwotnego – były to dane			

<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin: 0 auto;"></div>	
<p><b>Skuteczność kliniczna</b></p>	<p>przedstawiane ogółem dla całej populacji; nie przedstawiono liczby dzieci włączonych w poszczególnych grupach – nie było możliwe określenie ilu dzieciom podano szczepionkę DTaP-IPV//PRP~T</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u wszystkich dzieci stwierdzono ochronny poziom przeciwciał odnośnie T i D (<math>\geq 0,01 \mu\text{g/ml}</math>) oraz <i>poliomyelitis</i>, zaś poziom przeciwciał przeciw PRP <math>\geq 0,15 \mu\text{g/ml}</math> u 99,3% dzieci</li> <li>• co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA zaobserwowano u odpowiednio 92,4% i 93,9% dzieci</li> </ul>
<p><b>Bezpieczeństwo</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w badaniu podano jedynie, że nie stwierdzono żadnego przypadku natychmiastowych działań niepożądanych po szczepieniu oraz żadnego przypadku napadu padaczkowego oraz epizodu hipotoniczno-hiporeaktywnego</li> <li>• szczegółowe dane liczbowe dotyczące częstości występowania AEs podano łącznie dla 5 wyróżnionych grup</li> </ul>
<p><b>Uwagi</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie opisano jako próbę z randomizacją, w której oprócz grupy DTaP-IPV//PRP~T wyróżniono cztery inne, ze szczepionkami – DTaP z OPV , DTaP z IPV (osobne iniekcje), DTaP-IPV (jedna iniekcja) oraz DTaP-IPV i PRP~T (osobne iniekcje) – grupy te nie spełniały jednak założeń komparatora przyjętych w niniejszym raporcie</li> <li>• badanie przeprowadzono między 20 grudnia 1995 a 2 kwietnia 1996 r.</li> </ul>

\* na podstawie przeglądu

Tabela 59. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]

[REDACTED]			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		<b>Okres obserwacji</b>
			okres obserwacji po wykonaniu pierwszego szczepienia uzupełniającego; 1 miesiąc
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	nie przedstawiono opisu sposobu doboru wielkości próby; przedstawiono statystyki opisowe		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Pentavac (DTaP-IPV//PRP~T):</b> pierwsze szczepienie uzupełniające (<i>booster</i>) podawane między 14.-16. miesiącem życia; po 1 miesiącu od zaszczepienia ocena odpowiedzi immunologicznej</p> <p><b>Dodatkowe szczepienie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>w szczepieniu pierwotnym (między 2.-4. miesiącem życia) dzieci otrzymały szczepionkę pięciowalentną (DTwP-IPV//Hib) przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (komponenta pełnokomórkowa), <i>poliomyelitis</i> i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Pentacoq)</li> <li>w trakcie badania dzieci poddano drugiemu szczepieniu uzupełniającemu z użyciem czterowalentnej szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (komponenta bezkomórkowa) i <i>poliomyelitis</i> (Tetravac) (interwencja nieuwzględniona w niniejszym raporcie)</li> </ul>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano formalnych kryteriów włączenia, wiadomo, że w badaniu uczestniczyły dzieci otrzymujące pierwotne i uzupełniające szczepienie w innej próbie klinicznej</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie sprecyzowano</li> </ul>		
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek [lata]	Liczba chłopców (%)
<b>Pentavac* (uzupełniające)</b>	162	5,7	86 (53,1%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie dotyczy		
<b>Przeptyw dzieci</b>	w próbie klinicznej przeprowadzonej w 1995 roku szczepienie pierwotne (Pentacoq) i uzupełniające (Pentavac) otrzymało 426 dzieci, z czego do badania włączono 126 dzieci; w publikacji [REDACTED] przedstawiono jedynie dane dotyczące przepływu dzieci w czasie drugiego szczepienia uzupełniającego		
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p><b>Pierwsze szczepienie uzupełniające – ocena 1 miesiąc po podaniu szczepionki Pentavac:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>seroprotekcję (w postaci wcześniej zdefiniowanego stężenia) dla antygenów PT, T, D, <i>poliomyelitis</i> i PRP uzyskano u co najmniej 99% dzieci</li> <li>średnie geometryczne miano przeciwciał: anty-D 3,4 IU/ml, anty-T 10,4 IU/ml, anty-polio 2655-4610, anty-PRP 69,8 µg/ml, anty-PT 196 EU/ml i anty-FHA 206 EU/ml</li> </ul>		

<div style="background-color: black; width: 100px; height: 15px; margin: 0 auto;"></div>	
<p style="text-align: center;"><b>Bezpieczeństwo</b></p>	<p><b>Długoterminowa ocena odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę Pentavac, przed podaniem drugiej dawki szczepienia uzupełniającego (<i>pre-booster analysis</i>) (N = 161):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• seroprotekcję (w postaci wcześniej zdefiniowanego stężenia; w przypadku wyznaczenia dwóch podano dane dla niższego z nich) dla antygenów PT stwierdzono 45% dzieci, dla T u 99% dzieci, dla D u 93%, dla poszczególnych typów <i>poliomyelitis</i> u 94-99%, a dla PRP u 100% uzyskano u co najmniej 99% dzieci</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b>Uwagi</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie przedstawiono danych dotyczących szczepionki Pentavac</li> <li>• <span style="background-color: black; color: black;">XXXXXXXXXX</span> przedstawiono informacje na temat skuteczności klinicznej drugiego szczepienia uzupełniającego z użyciem szczepionki Tetravac u dzieci, które wcześniej były poddane szczepieniu pierwotnemu z wykorzystaniem szczepionki Penta-coq i uzupełniającego szczepionką Pentavac – z uwagi na to, że zawiera informacje o skuteczności Pentavacu włączono ją do analizy</li> <li>• w raporcie przedstawiono dane dotyczące szczepionki Pentavac z okresu 1 miesiąca po podaniu pierwszej dawki szczepienia uzupełniającego oraz z okresu przed rozpoczęciem drugiego szczepienia uzupełniającego między 5. a 6. rokiem życia dzieci (długoterminowa ocena poziomu przeciwciał)</li> <li>• badanie przeprowadzono w okresie od sierpnia 1999 do kwietnia 2000 roku (w tym czasie dzieci poddano drugiemu szczepieniu uzupełniającego z udziałem szczepionki Tetravac)</li> </ul>

\* przedstawione dane dotyczą okresu drugiej dawki szczepienia uzupełniającego.

Tabela 60. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].

[REDACTED]	
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<p>założona liczebność populacji na poziomie 212 dzieci umożliwiła porównanie z historyczną grupą kontrolną z innego badania; taka liczebność zapewniała co najmniej 180 dzieci, u których możliwa byłaby ocena skuteczności szczepionki, uwzględniając odsetek wycofań z badania na poziomie 15% dla przedziałów ufności stosowano metodę Cloppera-Pearsona</p>
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Pentaxim (DTaP-IPV//PRP~T):</b> szczepienie pierwotne i uzupełniające, o następującym składzie: ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włókienkowej (FHA), 40 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygenu D<sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP); szczepienie pierwotne podawano w 6., 10. i 14. tygodniu, zaś uzupełniające w 18.-19. miesiącu życia; domięśniowo w górną, przednią część prawego uda</p> <p><b>Dodatkowe szczepienie:</b> Heberbiovac HB: szczepionka przeciw HBV, podawana ze szczepieniem pierwotnym</p>
<b>Kryteria włączenia</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci poddawane sekwencyjnie skryningowi i włączane do badania w ciągu pierwszych 24 godzin życia, urodzone w terminie (≥ 37. tydzień ciąży)</li> <li>• masa urodzeniowa ≥ 2,5 kg</li> </ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obowiązywały te same kryteria, co podczas rekrutacji do szczepienia pierwotnego</li> <li>• dzieci musiały ukończyć szczepienie pierwotne</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepienie OPV przed pierwszą dawką ocenianej szczepionki</li> <li>• HBV lub HIV u matki w wywiadzie</li> <li>• choroba przebiegająca z gorączką w dniu skryningu</li> <li>• jakiegokolwiek inne szczepienie przed włączeniem do próby, z wyjątkiem szczepionki BCG (Bacille Calmette-Guérin)</li> <li>• przetoczenie krwi lub produktów krwiopochodnych</li> <li>• napady padaczkowe w wywiadzie</li> <li>• trombocytopenia lub zaburzenia krzepnięcia uniemożliwiające podanie domięśniowo szczepionek</li> <li>• wrodzony lub nabyty niedobór odporności lub wcześniejsze leczenie immunosupresyjne</li> <li>• ogólnoustrojowa nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki</li> <li>• wcześniejsze reakcje zagrażające życiu spowodowane którymkolwiek składnikiem szczepionki</li> </ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obowiązywały te same kryteria, co podczas rekrutacji do szczepienia pierwotnego</li> </ul>

[Redacted Title]				
Charakterystyka populacji	N	Średni wiek (SD) [dni]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Liczba chłopców (%)
Pentaxim (pierwotne)	212	43,2 (1,6)	3,2 (0,4)	107 (50,5%)
Pentaxim (uzupełniające)	182	18,3 (0,4) miesiąca	bd.	96 (52,8%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie dotyczy			
<b>Przebieg dzieci</b>	do badania włączono 212 dzieci, z czego 5 (2,4%) nie ukończyło części badania dotyczącej szczepienia pierwotnego (złamanie protokołu: n = 3, wycofanie z powodu AEs: n = 1, utrata z obserwacji: n = 1)			
<b>Skuteczność kliniczna</b>	spośród 207 dzieci, które ukończyły pełny schemat szczepienia pierwotnego, szczepienie uzupełniające otrzymało 182 dzieci (87,9%); część dotyczącą szczepienia uzupełniającego ukończyło 179 (98%) dzieci; 3 dzieci wykluczono z powodu złamania protokołu (n = 1), wycofania zgody opiekunów (n = 1), utraty z obserwacji (n = 1)			
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u wszystkich dzieci stwierdzono ochronny poziom przeciwciał odnośnie D, T, <i>poliomyelitis</i></li> <li>seroprotekcję względem PRP odnotowano u 94,6% dzieci</li> <li>co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA stwierdzono odpowiednio u 97,5% i 83,9% dzieci</li> </ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>poziom przeciwciał zapewniający ochronę przed poszczególnymi antygenami stwierdzono u 100% dzieci, jedynie dla PRP <math>\geq 1,0 \mu\text{g/ml}</math> odnotowano u 97,7% dzieci</li> <li>co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA stwierdzono odpowiednio u 98,4% i 95,7% dzieci</li> </ul>			
<b>Bezpieczeństwo</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>najczęstszym działaniem niepożądanym w miejscu iniekcji była tkliwość (48,2% dawek)</li> <li>najczęstszymi ogólnymi działaniami niepożądanymi były: nadmierna płaczliwość (37,9% dawek), drażliwość (34,1%) i senność (25,6%)</li> <li>nie odnotowano przypadków epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych i napadów padaczkowych</li> <li>u 20/212 (9%) dzieci wystąpiły poważne działania niepożądane; żadne nie było związane ze szczepieniem</li> </ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>najczęstszym działaniem niepożądanym w miejscu iniekcji była tkliwość (109/180 [60,6%] dzieci)</li> <li>najczęstszymi ogólnymi działaniami niepożądanymi były: nadmierna płaczliwość (36,1%), utrata apetytu (32,8%) i drażliwość (31,7%)</li> <li>nie odnotowano przypadków epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych i napadów padaczkowych</li> <li>u 1/180 (0,6%) dziecka wystąpiło poważne działanie niepożądane, które nie było związane ze szczepieniem</li> </ul>			
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu przeprowadzono porównanie z historyczną grupą kontrolną, jednak nie spełniała ona założeń komparatora niniejszego raportu</li> <li>szczepienie pierwotne – populacja dzieci, które otrzymały <math>\geq 1</math> dawkę szczepienia, miały</li> </ul>			

wykonane  $\geq 1$  oznaczenie miana przeciwciał po pierwotnej immunizacji, u których nie stwierdzono złamania protokołu; ocena bezpieczeństwa – populacja dzieci otrzymujących  $\geq 1$  dawkę szczepionki

- szczepienie uzupełniające – populacja dzieci otrzymujących szczepionkę, z  $\geq 1$  oznaczeniem miana przeciwciał; ocena bezpieczeństwa – populacja poddana szczepieniu

Tabela 61. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]

[REDACTED]			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej		<b>Okres obserwacji</b>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	do 5,5 miesiąca od pierwszej dawki szczepienia pierwotnego
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	w celu osiągnięcia 92,8% mocy statystycznej badania z poziomem istotności statystycznej 0,025 w ocenie <i>non-inferiority</i> szczepionki sześciowalentnej względem pentawalentnej założono włączenie do każdej z grup po 350 dzieci; uwzględniając odsetek wycofań z badania na poziomie 15%, ostatecznie liczebność badania określono na 850 dzieci; przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,025		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Pentavac (DTaP-IPV//PRP~T):</b> szczepienie pierwotne, o następującym składzie: ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygenu D<sup>2</sup> typu 3 (IPV) (Tetravac) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP, Act-HIB); w 2., 4., 6. miesiącu życia, domięśniowo w przednią część uda</p> <p><b>Dodatkowe szczepienie:</b> H-B-Vax II: szczepionka przeciw HBV, podawana ze szczepieniem pierwotnym</p>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci, urodzone w &gt; 36. tygodniu ciąży</li> <li>• wiek 6-10 tygodni</li> <li>• masa urodzeniowa &gt; 2,5 kg</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ciężkie choroby przewlekłe</li> <li>• niekontrolowana koagulopatia</li> <li>• rozpoznany wrodzony lub nabyty niedobór odporności</li> <li>• napady padaczkowe w wywiadzie</li> <li>• szczepienie przeciw lub zakażenie błonicą, tężcem, krztuścem, <i>poliomyelitis</i> i inwazyjnym zakażeniem wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub HBV</li> <li>• zespół nagłej śmierci niemowląt (SIDS) w wywiadzie</li> <li>• jakiegokolwiek leczenie w ciągu 4 tygodni przed włączeniem do badania mogące zaburzać odpowiedź immunologiczną</li> <li>• wcześniejsze leczenie matki lub dziecka ludzkimi hormonami wzrostu</li> <li>• szczepienie matki dziecka przeciw HBV w ciągu roku poprzedzającego włączenie do próby</li> </ul>		
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średnia wieku (SD) [dni]	Liczba chłopców (%)
<b>Pentavac (pierwotne)</b>	425	63 (7)	196* (46%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie dotyczy		
<b>Przeptyw dzieci</b>	do grupy ze szczepionką Pentaxim włączono 425 dzieci, z czego 417 (98%) ukończyło badanie – 1 dziecko utracono z obserwacji, w przypadku 4 wycofano zgodę na udział w próbie, 3 wycofano decyzją badacza popartą powodami medycznymi		



<p><b>Skuteczność kliniczna</b></p>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u wszystkich dzieci stwierdzono seroprotekcję wobec antygenów T oraz <i>poliomyelitis</i></li> <li>• zabezpieczające miano przeciwciał względem D i PRP odnotowano u 99,7% dzieci</li> <li>• co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA stwierdzono odpowiednio u 93,7% i 88,6% dzieci</li> </ul>
<p><b>Bezpieczeństwo</b></p>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• najczęstszym miejscowym działaniem niepożądanym było stwardnienie skóry <math>\geq 2</math> mm (13,8% dawek)</li> <li>• najczęstszymi ogólnymi działaniami niepożądanymi były: drażliwość/nadmierna płaczliwość (23,7% dawek)</li> <li>• nie odnotowano przypadków epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych i napadów padaczkowych</li> </ul>
<p><b>Uwagi</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• badanie opisano jako próbę z randomizacją porównującą sześciowalentną szczepionkę Hexavac ze szczepionkami Pentaxim i przeciw HBV podawanym osobno; w niniejszym raporcie badanie zostało opisane jako prospektywna próba bez grupy kontrolnej, ponieważ szczepionka sześciowalentna nie spełniała kryteriów komparatora</li> <li>• w badaniu wyróżniono także drugą grupę, która otrzymywała szczepionkę sześciowalentną Hexavac – nie spełniała ona jednak kryteriów komparatora niniejszego raportu</li> </ul>

Tabela 62. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]

[REDACTED]			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej		<b>Okres obserwacji</b>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	okres obserwacji po wykonaniu pierwszego szczepienia uzupełniającego: 1 miesiąc
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	nie przedstawiono opisu sposobu doboru wielkości próby; przedstawiono statystyki opisowe		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Pentavac (DTaP-IPV//PRP~T):</b> szczepienie pierwotne między 2.-4. miesiącem lub 2-6. miesiącem życia, zaś uzupełniające między 12.-16. miesiącem życia</p> <p><b>Dodatkowe szczepienie:</b> w trakcie badania dzieci otrzymały drugą dawkę szczepienia uzupełniającego w postaci czterowalentnej szczepionki Tetravac</p>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie przedstawiono formalnych kryteriów włączenia; wiadomo, że w badaniu uczestniczyły dzieci poddane pierwotnemu i uzupełniającemu szczepieniu z użyciem szczepionki Pentavac w dwóch badaniach RCT</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie przedstawiono</li> </ul>		
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek [lata]	Liczba chłopców (%)
<b>Pentavac (uzupełniające)</b>	234	5,2*	123 (52,6%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie dotyczy		
<b>Przeływ dzieci</b>	w dwóch próbach RCT szczepionkę Pentavac otrzymało łącznie 592 dzieci, z czego 234 włączono do badania; w publikacji [REDACTED] przedstawiono dane jedynie na temat przeływu dzieci w czasie drugiego szczepienia uzupełniającego		
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p><b>Pierwsze szczepienie uzupełniające – ocena 1 miesiąc po podaniu szczepionki Pentavac:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>seroprotekcję (w postaci wcześniej zdefiniowanego stężenia) dla antygenów PT, T, <i>poliomyelitis</i> i PRP uzyskały wszystkie dzieci</li> <li>stężenie antygenów D <math>\geq 0,01</math> IU/ml i <math>\geq 0,01</math> IU/ml uzyskało odpowiednio 100% i 97% dzieci</li> </ul> <p><b>Długoterminowa ocena odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę Pentavac, przed drugim szczepieniem uzupełniającym (pre-booster analysis) (N = 233):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>seroprotekcję (w postaci wcześniej zdefiniowanego stężenia; w przypadku wyznaczenia dwóch podano dane dla niższego z nich) dla antygenów PT stwierdzono 41% dzieci, dla T u 99% dzieci, dla D u 95%, dla poszczególnych typów <i>poliomyelitis</i> u 94-96%, a dla PRP u 97% uzyskano u co najmniej 99% dzieci</li> </ul>		
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie przedstawiono danych dla szczepionki Pentavac</li> </ul>		

[REDACTED]	
Uwagi	<ul style="list-style-type: none"><li>• w publikacji [REDACTED] przedstawiono informacje na temat skuteczności drugiego szczepienia uzupełniającego z użyciem szczepionki Tetravac u dzieci, które wcześniej były poddane pierwotnemu i uzupełniającemu szczepieniu z użyciem Pentavacu – z uwagi na to, że zawiera informacje o skuteczności Pentavacu włączono ją do analizy</li><li>• w raporcie uwzględniono jedynie dane dotyczące Pentavacu z okresu pierwszego szczepienia uzupełniającego (12.-16. miesiąc życia) oraz z okresu bezpośrednio przed podaniem drugiej dawki szczepienia uzupełniającego (5.-6. rok życia)</li><li>• badanie przeprowadzono między majem 2000 roku a lutym 2001 roku (w tym czasie dzieci otrzymały drugą dawkę szczepienia uzupełniającego z udziałem szczepionki Tetravac)</li></ul>

\* dotyczy okresu drugiego szczepienia uzupełniającego z użyciem szczepionki Tetravac.

Tabela 63. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]

[REDACTED]			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej	<b>Okres obserwacji</b>	od 30 do 42 dni od szczepienia
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	nie przedstawiono opisu sposobu doboru wielkości próby; przedstawiono statystyki opisowe		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Pentaxim (DTaP-IPV//PRP~T):</b> szczepienie uzupełniające, o następującym składzie: <math>\geq 30</math> IU toksoidu błonicznego (D), <math>\geq 40</math> IU toksoidu tężcowego (T), 25 <math>\mu</math>g toksoidu krztuścowego (PT), 25 <math>\mu</math>g hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygenu D<sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 <math>\mu</math>g polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP); między 18.-24. miesiącem życia; domięśniowo w przednio-górną, zewnętrzną część lewego uda</p> <p><b>Dodatkowe szczepienie:</b> jako szczepienie pierwotne dzieci otrzymały sześciowalentną szczepionkę Hexavac</p>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci</li> <li>• wiek 18-24 miesiące</li> <li>• ukończenie szczepienia pierwotnego z użyciem szczepionki Hexavac</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozpoznane lub podejrzewane zaburzenia układu odpornościowego lub inne poważne schorzenia, w tym zaburzenia neurologiczne</li> <li>• koagulopatia lub napady padaczkowe</li> <li>• temperatura <math>\geq 37,1^{\circ}\text{C}</math></li> <li>• wcześniejsze szczepienie uzupełniające przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>poliomyelitis</i> i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub HBV (z wyjątkiem szczepionki OPV, która była podana dzieciom w ramach narodowego programu szczepień)</li> <li>• wcześniejsze zakażenie błonicą, krztuścem, tężcem, <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub <i>poliomyelitis</i></li> <li>• otrzymanie leku lub szczepionki w fazie badań w ciągu 30 dni przed rozpoczęciem badania</li> <li>• wcześniejsze leczenie immunosupresyjne</li> <li>• przetoczenie immunoglobulin lub jakichkolwiek produktów krwiopochodnych w ciągu 14 dni przed włączeniem lub planowane przetoczenie powyższych produktów leczniczych</li> <li>• reakcje alergiczne w wywiadzie</li> <li>• encefalopatia</li> <li>• epizody hipotoniczno-hiporeaktywne</li> <li>• gorączka <math>\geq 39,1^{\circ}\text{C}</math> mierzona pod pachą lub <math>\geq 40^{\circ}\text{C}</math> mierzona w odcybie trwająca 7 dni</li> <li>• napady padaczkowe lub inne zaburzenia neurologiczne będące następstwem wcześniejszego szczepienia przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi</li> <li>• udział w innym badaniu klinicznym</li> </ul>		
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średnia wieku (SD) [miesiące]	Liczba chłopców (%)

[Redacted]			
Pentaxim (uzupełniająca)	156	21,9 (1,0)	86 (55,1%)
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie dotyczy		
<b>Przebieg dzieci</b>	do badania włączono 156 dzieci, z czego 3 (1,9%) została wycofana (1 dziecko otrzymało wcześniej uzupełniającą dawkę szczepienia, u 2 dzieci pomiar miana przeciwciał wykonano poza okresem 30-42 dni od zaszczepienia)		
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p><b>Szczepienie uzupełniające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• u wszystkich dzieci stwierdzono seroprotekcję wobec wszystkich antygenów</li> <li>• co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA stwierdzono odpowiednio u 99,2% i 92,3% dzieci</li> </ul>		
<b>Bezpieczeństwo</b>	<p><b>Szczepienie uzupełniające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• najczęstszym działaniem niepożądanym w miejscu iniekcji był ból (47,4% dzieci)</li> <li>• najczęstszym ogólnym działaniem niepożądanym była drażliwość (31,4% dzieci)</li> <li>• u 6/156 (4%) dzieci wystąpiły poważne działania niepożądane; żadne nie było związane ze szczepieniem</li> <li>• nie odnotowano przypadków epizodów hipotoniczej-hiporeaktywności i napadów padaczkowych</li> <li>• żadnego dziecka nie wycofano z badania z powodu działań niepożądanych lub poważnych działań niepożądanych</li> </ul>		
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w ocenie szczepienia uzupełniającego uwzględniono populację 156 dzieci, które ukończyły szczepienie pierwotne z udziałem szczepionki Hexavac (<i>full analysis set</i>); natomiast populację <i>per-protocol</i> stanowiło 153 dzieci</li> <li>• badanie przeprowadzono między czerwcem a październikiem 2004 roku</li> </ul>		

Tabela 64. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]

[REDACTED]			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej	<b>Okres obserwacji</b>	do 1 miesiąca po każdym szczepieniu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	<p>liczebność populacji, z uwzględnieniem odsetka wycofań z badania na poziomie 15% oraz zapewnieniem możliwości porównania wyników z historyczną grupą kontrolną, przyjęto na 186 dzieci;                      przedstawiono statystyki opisowe, dla 95% CI przedziałów ufności stosowano metodę Cloppera-Pearsona</p>		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Pentaxim (DTaP-IPV//PRP~T):</b> szczepienie pierwotne i uzupełniające, o następującym składzie: ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włókienkowej (FHA), 40 jednostek antygeny D<sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygeny D<sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygeny D<sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus Influenzae</i> typ b (PRP); szczepienie pierwotne podawano w 2., 4. i 6. miesiącu, zaś uzupełniające między 18-19. miesiącem życia; domięśniowo w przednią-górną część prawego uda</p> <p><b>Dodatkowe szczepienie:</b> Recombax: szczepionka przeciw HBV, podawana ze szczepieniem pierwotnym; druga dawka szczepienia uzupełniającego w postaci szczepionki DTaP-IPV w wieku 4-6 lat</p>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci, urodzone w terminie (≥ 37. tydzień ciąży)</li> <li>• masa urodzeniowa ≥ 2,5 kg</li> <li>• szczepienie przeciw HBV w ciągu 24 godzin od urodzenia</li> <li>• wiek 2 miesiące</li> </ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci, urodzone w terminie (&gt; 37. tydzień ciąży)</li> <li>• masa urodzeniowa ≥ 2,5 kg</li> <li>• dzieci musiały ukończyć szczepienie pierwotne</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• choroby przebiegające z gorączką (gorączka ≥ 37,4°C mierzona pod pachą lub ≥ 38,0°C mierzona w odbycie) w dniu włączenia</li> <li>• przewlekłe choroby mogące uniemożliwić ukończenie badania</li> <li>• wcześniejsze szczepienie uzupełniające przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>poliomyelitis</i> i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub jakiegokolwiek inne szczepienie, z wyjątkiem Bacille Calmette-Guérin oraz wymaganej pierwszej dawki szczepionki przeciw HBV</li> <li>• stwierdzenie w wywiadzie zakażenia błonicą, tężcem, krztuścem, <i>poliomyelitis</i>, <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub HBV</li> <li>• przetoczenie immunoglobulin lub jakichkolwiek produktów krwiopochodnych</li> <li>• napady padaczkowe w wywiadzie</li> <li>• trombocytopenia lub schorzenia układu krwionośnego uniemożliwiające podanie domięśniowe szczepionek</li> <li>• nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki</li> <li>• wcześniejsze leczenie immunosupresyjne (np. długo działające ogólnoustrojowe kortykosteroidy)</li> </ul>		

Pentaxim® (DTaP-IPV//PRP~T) – pięcioskładnikowa szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>poliomyelitis</i> i <i>Haemophilus influenzae</i> typ b				
Charakterystyka populacji	Szczepienie uzupełniające:			
	N	Średni wiek (SD) [miesiące]	Średnia masa ciała (SD) [kg]	Liczba chłopców (%)
Pentaxim (pierwotne)	186	1,9 (bd.)	5,2 (0,7)	105 (56,5%)
Pentaxim (1. uzupełniające)	167	bd.	bd.	bd.
Pentaxim (2. uzupełniające)	123	mediana wieku: 4,1 lat	bd.	73 (59,3%)
Wyjściowe różnice między grupami	nie dotyczy			
Przebieg dzieci	<p>do badania włączono 186 dzieci, z czego 11 (5,9%) nie ukończyło części badania dotyczącej szczepienia pierwotnego – 4 dzieci wycofano z powodu złamania protokołu, 3 zostało utraconych z obserwacji, a 4 zakończyło badanie z uwagi na dobrowolne wycofanie z badania</p> <p>175 dzieci ukończyło pełny cykl szczepienia pierwotnego, po czym 8 dzieci (4,6%) zostało utraconych z obserwacji i szczepienie uzupełniające zastosowano u 167 dzieci; spośród nich, 2 zostało wycofanych z powodu złamania protokołu i 2 utracono z obserwacji; część badania dotyczącą szczepienia uzupełniającego ukończyło 163 (98%) dzieci; drugie szczepienie uzupełniające otrzymało 123 dzieci</p>			
Skuteczność kliniczna	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u wszystkich dzieci stwierdzono ochronny poziom przeciwciał odnośnie T, <i>poliomyelitis</i> i PRP (<math>\geq 0,15 \mu\text{g/ml}</math>)</li> <li>seroprotekcję względem D odnotowano u 99,4% dzieci, zaś wobec PRP (<math>\geq 1,0 \mu\text{g/ml}</math>) u 96,5% dzieci</li> <li>co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA stwierdzono odpowiednio u 94,1% i 93,0% dzieci</li> </ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u wszystkich dzieci stwierdzono ochronny poziom przeciwciał odnośnie D (<math>\geq 0,01 \text{ IU/ml}</math>), T, <i>poliomyelitis</i> i PRP (<math>\geq 0,15 \mu\text{g/ml}</math>)</li> <li>seroprotekcję względem D (<math>\geq 0,10 \text{ IU/ml}</math>) odnotowano u 95,0% dzieci, zaś wobec PRP (<math>\geq 1,0 \mu\text{g/ml}</math>) u 99,4% dzieci</li> <li>co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA stwierdzono odpowiednio u 96,3% i 93,1% dzieci</li> <li>nie odnotowano zgonów</li> </ul> <p><b>Długoterminowa ocena odpowiedzi immunologicznej na szczepionkę Pentavac, przed podaniem drugiej dawki szczepienia uzupełniającego (N =123):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>u wszystkich dzieci stwierdzono utrzymujący się ochronny poziom przeciwciał odnośnie T (<math>\geq 0,01 \text{ IU/ml}</math>) oraz <i>poliomyelitis</i>, natomiast odnośnie przeciwciał D (<math>\geq 0,01 \text{ IU/ml}</math>) u 92,7% dzieci</li> <li>serokonwersję względem D i T (<math>\geq 0,1 \text{ IU/ml}</math>) odnotowano odpowiednio u 60,2% i 99,2% dzieci</li> </ul>			
Bezpieczeństwo	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>najczęstszym działaniem niepożądanym w miejscu iniekcji był rumień (29,2% dawek)</li> </ul>			

[REDACTED]	
<b>Uwagi</b>	<p>i tkliwość (27,1%)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• najczęstszymi ogólnymi działaniami niepożądanymi były: nadmierna płacliwość (34,9%) i drażliwość (32,2%)</li><li>• u 10 (5,4%) dzieci wystąpiły poważne działania niepożądane; żadne nie było związane ze szczepieniem</li><li>• żadnego dziecka nie wycofano z badania z powodu poważnych działań niepożądanych</li></ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• najczęstszym działaniem niepożądanym w miejscu iniekcji była tkliwość (55,5% dzieci)</li><li>• najczęstszymi ogólnymi działaniami niepożądanymi były: nadmierna płacliwość (34,1% dzieci), drażliwość (29,3%) i utrata apetytu (22,0%)</li><li>• u 3 (2%) dzieci wystąpiły poważne działania niepożądane; żadne nie było związane ze szczepieniem</li></ul> <ul style="list-style-type: none"><li>• szczepienie pierwotne (publikacja [REDACTED]) – do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkie dzieci, które otrzymały co najmniej 1 dawkę obu szczepionek (Pentaxim i szczepionka przeciw HBV); w analizie immunogenności uwzględniono 173 (93%) dzieci</li><li>• pierwsze szczepienie uzupełniające ([REDACTED]) – do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkie dzieci, które otrzymały szczepienie i miały wykonaną <math>\geq 1</math> ocenę bezpieczeństwa; w ocenie immunogenności uwzględniono wszystkie dzieci, które otrzymały szczepionkę i wykonano u nich oznaczenie miana przeciwciał</li><li>• drugie szczepienie uzupełniające ([REDACTED]) – do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkie dzieci, które otrzymały szczepionkę, zaś w ocenie immunogenności wszystkie dzieci, które poddano drugiemu szczepieniu uzupełniającemu i wykonano u nich oznaczenie miana przeciwciał; podanie drugiej dawki szczepienia uzupełniającego nie jest zalecane w ChPL Pentaxim 2012, jednak w raporcie uwzględniono dane z okresu bezpośrednio przed jej podaniem (<i>pre-booster</i>), jako długoterminowa ocena pierwszej dawki szczepienia uzupełniającego</li></ul>



Tabela 65. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED]

[REDACTED]			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	<b>Okres obserwacji</b>	do 1 miesiąca po każdym szczepieniu
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	w części badania oceniającej szczepienie pierwotne, aby osiągnąć 90% moc statystyczną badania, przy założeniu odetka utraty dzieci na poziomie 15%, należało włączyć przynajmniej 530 dzieci		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Pentaxim (DTaP-IPV//PRP~T):</b> szczepienie pierwotne i uzupełniające, o następującym składzie: ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygenu D<sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP); szczepienie pierwotne podawano w 2., 4. i 6. miesiącu, zaś uzupełniające w 18. miesiącu życia; domięśniowo w przednio-boczą część prawego uda</p> <p><b>Dodatkowe szczepienie:</b> Engerix B Pediatrico: szczepionka przeciw HBV, podawana ze szczepieniem pierwotnym</p>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci, urodzone w terminie (≥ 37. tydzień ciąży)</li> <li>• wiek 50-70 dni</li> <li>• masa urodzeniowa ≥ 2,5 kg</li> <li>• brak przeciwciał HBsAg u matki w trzecim trymestrze ciąży</li> <li>• brak wcześniejszego szczepienia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>poliomyelitis</i>, inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b i HBV</li> </ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze pierwotne szczepienie z wykorzystaniem Pentaximu i Engerixu lub szczepionki DTaP-IPV-HepB-PRP~T</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• temperatura ≥ 37,1°C w dniu skryningu</li> <li>• planowany udział w innym badaniu klinicznym lub udział w takim badaniu na 4 tygodnie przed włączeniem</li> <li>• HIV (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>) w wywiadzie u matki</li> <li>• wrodzony lub nabyty niedobór odporności</li> <li>• nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki</li> <li>• przetoczenie krwiopochodnych produktów</li> </ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostre (<i>acute</i>) objawy lub ciężka (<i>severe</i>) przewlekła choroba mogąca zaburzać udział lub ukończenie badania</li> <li>• koagulopatia będąca przeciwwskazaniem do podawania leków domięśniowo</li> <li>• napady padaczkowe</li> <li>• szczepienie przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>poliomyelitis</i> i inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub HBV</li> <li>• jakiegokolwiek szczepienie w ciągu 4 tygodni przed szczepieniem</li> </ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwwskazania do dalszego szczepienia przeciw krztuścowi, w tym: temperatura</li> </ul>		

[Redacted Title]				
	<p>mierzoną pod pachą &gt; 39,4°C, płacz nie dający się uspokoić &gt; 3 h, epizod hipotoniczno-hiporeaktywny w ciągu 48 godzin od ostatniego szczepienia, encefalopatia lub napady padaczkowe w ciągu 3 dni po poprzednim szczepieniu</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepienie przeciw krztuścowi, błonicy, tężcowi, <i>poliomyelitis</i>, inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub HBV po zakończeniu pierwotnego szczepienia</li> <li>• pozostałe kryteria wykluczenia takie same jak w przypadku szczepienia pierwotnego</li> </ul>			
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średni wiek [miesiące]	Średnia masa ciała [kg]	Liczba chłopców (%)
Pentaxim (pierwotne)	312	1,77	bd.	165 (53%)
Pentaxim (uzupełniające)	458	17,6* i 17,7**	11,1	bd.
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie dotyczy			
<b>Przeływ dzieci</b>	<p>do grupy ze szczepionką Pentaxim włączono 312 dzieci, wszystkie otrzymały ≥ 1 dawkę szczepienia uzupełniającego; badanie ukończyło 304 (95%) dzieci (8 przerwało udział z różnych powodów); nie odnotowano przypadków utraconych z obserwacji</p> <p>szczepieniu uzupełniającemu Pentaximem poddano 458 dzieci (w tym 232 i 226 otrzymujących DTaP-IPV-Hep B-Hib i Pentaxim w pierwotnej immunizacji), z czego wycofano 5 dzieci (w tym 1 przypadek utracony z obserwacji)</p>			
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne Pentaxim + Energix (N = 271):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ochronny poziom przeciwciał względem D, T, <i>poliomyelitis</i> i PRP uzyskano u ≥ 97,4% dzieci, dla antygenu Hep B u 100% dzieci</li> <li>• co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA stwierdzono odpowiednio u 92,9% i 90,0% dzieci</li> </ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające Pentaxim (N = 454):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ochronny poziom przeciwciał względem D, T, <i>poliomyelitis</i> i PRP uzyskano u wszystkich dzieci</li> <li>• co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA stwierdzono odpowiednio u 95,7% i 94,0% dzieci (grupa Pentaximu w szczepieniu pierwotnym) oraz u 95,7% i 88,0% dzieci (grupa DTaP-IPV-Hep B-Hib w szczepieniu pierwotnym)</li> </ul>			
<b>Bezpieczeństwo</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne Pentaxim + Energix (N = 454):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• najczęstsze AEs występujące w ciągu 7 dni od szczepienia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w miejscu iniekcji: ból i drażliwość</li> <li>○ ogólne: drażliwość i gorączka</li> </ul> </li> <li>• SAEs: 7,1% (żaden z przypadków nie był związany z podawanymi szczepionkami)</li> </ul> <p><b>Szczepienie uzupełniające Pentaxim (N = 454):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AEs występujące w ciągu 7 dni od szczepienia: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ w miejscu iniekcji: 59,7%; najczęstsze: ból (50,4%)</li> <li>○ ogólne: 55,3%; najczęstsze: drażliwość (35,9%), płacz (25,1%), brak apetytu (24,4%)</li> </ul> </li> <li>• AEs występujące w ciągu 30 dni od szczepienia: 23,8%; najczęstsze: katar i zapalenie oskrzeli</li> <li>• u 4 (0,9%) wystąpiły poważne działania niepożądane; jedno było związane ze szczepieniem</li> </ul>			

## Uwagi

- nie odnotowano zgonów
- badanie opisano jako próbę z randomizacją, porównującą szczepionkę sześciowalentną (DTaP-IPV-HepB-PRP~T) ze szczepionkami Pentaxim i przeciw HBV podawanymi osobno; w niniejszym raporcie badanie zostało uwzględnione jako prospektywna próba bez grupy kontrolnej, ponieważ szczepionka sześciowalentna nie spełniała kryteriów komparatora; szczepienie pierwotne i uzupełniające, odpowiednio publikacje [redacted]
- populacja ITT w części badania dotyczącej szczepienia pierwotnego obejmowała dzieci poddane randomizacji, które otrzymały co najmniej jedną dawkę szczepienia pierwotnego
- szczepienie pierwotne – główna ocena skuteczności klinicznej w populacji PP: dzieci poddanych randomizacji, które otrzymały wszystkie 3 dawki szczepienia, bez naruszenia protokołu badania; ocena bezpieczeństwa – dzieci, które otrzymały  $\geq 1$  dawkę przypisaną szczepionce
- szczepienie uzupełniające – ocena skuteczności klinicznej w populacji dzieci poddanych szczepieniu; ocena bezpieczeństwa w populacji dzieci zaszczepionych, dla których były dostępne dane

\* dzieci otrzymujące jako szczepienie pierwotne Pentaxim;

\*\* dzieci otrzymujące jako szczepienie pierwotne DTaP-IPV-HepB-PRP~T.

Tabela 66. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].

[REDACTED]			
<b>Rodzaj badania</b>	prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej		<b>Okres obserwacji</b>
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	6 miesięcy po szczepieniu pierwotnym
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Analiza statystyczna i oszacowanie wielkości próby</b>	nie przedstawiono opisu sposobu doboru wielkości próby; przyjęto poziom istotności statystycznej < 0,05		
<b>Interwencja oraz komparatory</b>	<p><b>Pentaxim (DTaP-IPV//PRP~T):</b> szczepienie pierwotne, o następującym składzie: ≥ 30 IU toksoidu błoniczego (D), ≥ 40 IU toksoidu tężcowego (T), 25 µg toksoidu krztuścowego (PT), 25 µg hemaglutyniny włóknikowej (FHA), 40 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 1, 8 jednostek antygenu D<sup>2</sup> typu 2, 32 jednostki antygenu D<sup>2</sup> typu 3 (IPV) i 10 µg polisacharydu <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (PRP), w 2., 4. i 6. miesiącu życia; ocena poziomu przeciwciał w 12. miesiącu życia</p> <p><b>Dodatkowe szczepienie:</b> nie sprecyzowano</p>		
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci w wieku 12 miesięcy</li> </ul>		
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>choroba przewlekła</li> <li>wcześniejsze leczenie immunosupresyjne</li> </ul>		
<b>Charakterystyka populacji</b>	N	Średnia wieku [lata]	Liczba chłopców (%)
Pentaxim (pierwotne)	204	bd.	bd.
<b>Wyjściowe różnice między grupami</b>	nie dotyczy		
<b>Przebieg dzieci</b>	nie przedstawiono		
<b>Skuteczność kliniczna</b>	<p><b>Szczepienie pierwotne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>seroprotekcję względem PRP na poziomie ≥ 0,15 µg/ml stwierdzono u 91,2% dzieci, zaś stężenie przeciwciał przeciw PRP na poziomie ≥ 1,0 µg/ml, zapewniające długotrwałą ochronę, u 44,6% dzieci; GMT dla PRP wyniosło 0,90 µg/ml</li> </ul>		
<b>Bezpieczeństwo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie przedstawiono</li> </ul>		
<b>Uwagi</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>w badaniu oceniano odpowiedź immunologiczną po 6 miesiącach od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego</li> <li>w badaniu wyróżniono także 2 inne grupy, które nie spełniały kryteriów komparatora w niniejszym raporcie</li> <li>badanie przeprowadzono między majem 2008 a kwietniem 2009 roku</li> </ul>		

### 3.9. Wkład autorów w opracowanie raportu

Autorzy	Udział w opracowaniu raportu
[Redacted]	redakcja naukowa, bieżące konsultacje, strategia wyszukiwania, projekt metodologiczny, wnioski, ocena jakości i ostateczna weryfikacja raportu
[Redacted]	ocena jakości raportu, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	przegląd systematyczny, opis wyszukiwania badań pierwotnych, ekstrakcja danych i ocena wiarygodności badań, opis badania RCT (opis metodyki, populacji, interwencji, skuteczności i bezpieczeństwa), opis badań obserwacyjnych (opis metodyki, populacji, interwencji, skuteczności i bezpieczeństwa), dyskusja, ograniczenia i wnioski, opis badań w toku, dodatkowa analiza bezpieczeństwa na podstawie URPLWMiPB, EMA i FDA, piśmiennictwo i skróty, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	przegląd systematyczny, opis badań wtórnych, wyszukiwanie doniesień konferencyjnych do badania RCT, opis badań obserwacyjnych (opis bezpieczeństwa), weryfikacja danych, opracowanie badań wykluczonych z analizy, dyskusja, ograniczenia i wnioski, piśmiennictwo i skróty, korekta i formatowanie tekstu
[Redacted]	bieżące konsultacje medyczne
[Redacted]	bieżące konsultacje statystyczne

### 3.10. Spis tabel

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE przez PubMed. ....	18
Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Embase przez Elsevier. ....	19
Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane. ....	20
Tabela 4. Opis badań wtórnych włączonych do oceny efektywności klinicznej szczepionki Pentaxim. ....	26
Tabela 5. Charakterystyka metodyki badania [REDACTED] włączonego do oceny efektywności klinicznej. ....	34
Tabela 6. Wynik oceny jakości badania [REDACTED] według skali Jadad. ....	34
Tabela 7. Przepływ dzieci w badaniu [REDACTED]. ....	35
Tabela 8. Kryteria selekcji dzieci w badaniu [REDACTED]. ....	37
Tabela 9. Wyjściowa charakterystyka kliniczna i demograficzna dzieci w badaniu [REDACTED]. ....	38
Tabela 10. Opis interwencji stosowanych w badaniu [REDACTED]. ....	39
Tabela 11. Wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji, szczepienie pierwotne; badanie [REDACTED]. ....	42
Tabela 12. Miano przeciwciał – średnia geometryczna przed (pre) i po (post) szczepieniu pierwotnym; badanie [REDACTED]. ....	44
Tabela 13. Wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji przed (pre) i po (post) szczepieniu uzupełniającym; badanie [REDACTED]. ....	45
Tabela 14. Miano przeciwciał – średnia geometryczna przed (pre) i po (post) szczepieniu uzupełniającym; badanie [REDACTED]. ....	46
Tabela 15. Miejscowe działania niepożądane w przeliczeniu na łączną liczbę iniekcji szczepienia pierwotnego; badanie [REDACTED]. ....	49
Tabela 16. Ogólne działania niepożądane w przeliczeniu na łączną liczbę iniekcji szczepienia pierwotnego; badanie [REDACTED]. ....	49
Tabela 17. Ciężkie (severe) miejscowe działania niepożądane w przeliczeniu na łączną liczbę iniekcji szczepienia pierwotnego; badanie [REDACTED]. ....	51
Tabela 18. Ciężkie (severe) ogólne działania niepożądane w przeliczeniu na łączną liczbę iniekcji szczepienia pierwotnego; badanie [REDACTED]. ....	51
Tabela 19. Poważne działania niepożądane po podaniu szczepienia pierwotnego; badanie [REDACTED]. ....	52
Tabela 20. Działania niepożądane zgłaszane w okresie 30 dni od każdego szczepienia pierwotnego; badanie [REDACTED]. ....	53
Tabela 21. Miejscowe i ogólne działania niepożądane, szczepienie uzupełniające; badanie [REDACTED] (publikacja [REDACTED]). ....	54
Tabela 22. Ciężkie (severe) działania niepożądane, szczepienie uzupełniające; badanie [REDACTED] (publikacja [REDACTED]). ....	55
Tabela 23. Poważne działania niepożądane po podaniu szczepienia uzupełniającego; badanie [REDACTED] (publikacja [REDACTED]). ....	56

Tabela 24. Działania niepożądane zgłaszane w okresie 30 dni od szczepienia uzupełniającego; badanie ██████ (publikacja ██████)	56
Tabela 25. Charakterystyka metodyki badań obserwacyjnych	59
Tabela 26. Przepływ dzieci w badaniach obserwacyjnych	60
Tabela 27. Kryteria selekcji dzieci podlegających rekrutacji do badań obserwacyjnych, szczepienie pierwotne	64
Tabela 28. Kryteria selekcji dzieci podlegających rekrutacji do badań obserwacyjnych, szczepienie uzupełniające	67
Tabela 29. Charakterystyka wyjściowa dzieci włączonych do badań bez randomizacji	70
Tabela 30. Opis interwencji stosowanych w badaniach obserwacyjnych	74
Tabela 31. Wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji, szczepienie pierwotne; badania obserwacyjne	79
Tabela 32. Miano przeciwciał – średnia geometryczna przed (pre) i po (post) szczepieniu pierwotnym; badania bez randomizacji	81
Tabela 33. Wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji, przed (pre) i po (post) szczepieniu uzupełniającym; badania bez randomizacji	84
Tabela 34. Miano przeciwciał – średnia geometryczna przed (pre) i po (post) szczepieniu uzupełniającym; badania bez randomizacji	87
Tabela 35. Wskaźnik seroprotekcji, ocena długoterminowa; badania bez randomizacji	89
Tabela 36. Miano przeciwciał – średnia geometryczna, ocena długoterminowa; badania bez randomizacji	90
Tabela 37. Działania niepożądane w miejscu iniekcji, szczepienie pierwotne; badania bez randomizacji	92
Tabela 38. Ogólne działania niepożądane, szczepienie pierwotne; badania bez randomizacji	93
<i>Tabela 39. Poważne działania niepożądane, szczepienie pierwotne; badania bez randomizacji</i>	95
Tabela 40. Działania niepożądane w miejscu iniekcji, szczepienie uzupełniające; badania bez randomizacji	98
Tabela 41. Ogólne działania niepożądane, szczepienie uzupełniające; badania bez randomizacji	100
<i>Tabela 42. Poważne działania niepożądane, szczepienie uzupełniające; badania bez randomizacji</i>	101
<i>Tabela 43. Dowolne działania niepożądane, szczepienie uzupełniające; badania bez randomizacji</i>	102
Tabela 44. Częstość występowania poszczególnych działań niepożądanych po zastosowaniu szczepionki Pentaxim, ChPL Pentaxim 2012	103
Tabela 45. Badania w toku dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania szczepionki Pentaxim/Pentavac	106
Tabela 46. Podsumowanie wyników badania z randomizacją wg GRADE: Pentaxim (2-3-4 lub 3-4-5) vs grupa kontrolna (szczepionki podawane oddzielnie), badanie ██████	116
Tabela 47. Ocena eksperymentalnego badania klinicznego według skali Jadad	131

Tabela 48. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE. ....	131
Tabela 49. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie MEDLINE przez PubMed.....	158
Tabela 50. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych oraz badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Embase przez Elsevier. ....	159
Tabela 51. Strategia wyszukiwania wtórnych badań klinicznych oraz badań wtórnych wraz z liczbą trafień w bazie Cochrane.....	160
Tabela 52. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].....	162
Tabela 53. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].....	165
Tabela 54. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].....	167
Tabela 55. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].....	169
Tabela 56. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].....	171
Tabela 57. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].....	173
Tabela 58. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].....	175
Tabela 59. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].....	177
Tabela 60. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].....	179
Tabela 61. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].....	182
Tabela 62. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].....	184
Tabela 63. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].....	186
Tabela 64. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].....	188
Tabela 65. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].....	191
Tabela 66. Charakterystyka (critical appraisal) badania [REDACTED].....	194



### 3.11. Spis wykresów

Wykres 1. Diagram przedstawiający proces wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych..... 31

[Redacted]	132
[Redacted]	132
[Redacted]	133
[Redacted]	133
[Redacted]	134
[Redacted]	134
[Redacted]	135
[Redacted]	135
[Redacted]	136
[Redacted]	136
[Redacted]	137
[Redacted]	137
[Redacted]	138
[Redacted]	139
[Redacted]	139
[Redacted]	140
[Redacted]	140

[REDACTED]	
[REDACTED]	141
[REDACTED]	
[REDACTED]	141
[REDACTED]	
[REDACTED]	142
[REDACTED]	
[REDACTED]	142
[REDACTED]	
[REDACTED]	143
[REDACTED]	
[REDACTED]	143
[REDACTED]	
[REDACTED]	144
[REDACTED]	
[REDACTED]	144