






INAR

A CERTARA COMPANY

Produkt leczniczy Infanrix hexa
w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca,
wirusowego zapalenia wątroby typu B,
poliomyelitis i zakażeń wywoływanych
przez *Haemophilus influenzae* typ b –
analiza efektywności klinicznej

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17,
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, 



SPIS TREŚCI

Spis treści	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy	10
Indeks skrótów	11
Streszczenie	15
1. Cel opracowania	32
2. Metodyka	33
2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	33
2.2. Pytanie kliniczne	34
2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	35
2.4. Metody identyfikacji badań	38
2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	38
2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	39
2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	41
2.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	41
2.6. Ocena jakości danych	42
2.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	42
2.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	43
2.7. Analiza ilościowa	44
2.7.1. Parametry efektywności klinicznej	44
2.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	44
2.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	45
2.8. Porównania pośrednie	45
3. Opublikowane przeglądy systematyczne	46
4. Wyniki przeglądu efektywności klinicznej	63
5. Ocena efektywności klinicznej (eksperymentalnej) szczepionki INFANRIX HEXA w porównaniu ze szczepionką INFANRIX-IPV/HIB	65
5.1. Wyniki wyszukiwania	65
5.2. Metodyka badań	66
5.3. Heterogeniczność metodologiczna	69
5.4. Populacja	71
5.5. Interwencja	72
5.6. Heterogeniczność kliniczna	73
5.7. Punkty końcowe	74
5.8. Skuteczność kliniczna	79
5.8.1. Odpowiedź immunologiczna (seroprotekcja i odpowiedź na szczepienie)	81

5.8.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)	88
5.9. Bezpieczeństwo	91
5.9.1. Zgony	91
5.9.2. Utraty pacjentów z badania	91
5.9.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	92
5.9.4. Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem	93
5.9.5. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne	94
5.9.6. Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne	98
5.9.7. Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	103
5.9.8. Niepożądane odczyny poszczepienne wymagające interwencji medycznej	104
6. Ocena efektywności klinicznej (eksperymentalnej) szczepionki INFANRIX HEXA w porównaniu ze szczepionką HEXACIMA	106
6.1. Wynik wyszukiwania	106
6.2. Metodyka badania	106
6.3. Heterogeniczność metodologiczna	109
6.4. Populacja	111
6.5. Interwencja	113
6.6. Heterogeniczność kliniczna	113
6.7. Punkty końcowe	115
6.8. Skuteczność kliniczna	119
6.8.1. Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji)	120
6.8.1.1. Seroprotekcja dla antygenu HBs (anty-HBs ≥ 10 mIU/ml)	124
6.8.1.2. Seroprotekcja dla antygenu HBs (anty-HBs ≥ 100 mIU/ml)	125
6.8.1.3. Seroprotekcja dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ μ g/ml)	126
6.8.1.4. Seroprotekcja dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 1,0$ μ g/ml)	126
6.8.1.5. Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,01$ IU/ml)	127
6.8.1.6. Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,1$ IU/ml)	128
6.8.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)	129
6.9. Bezpieczeństwo	130
6.9.1. Zgony	130
6.9.2. Utrata pacjentów z badania	131
6.9.2.1. Utrata dzieci z badania ogółem	132
6.9.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	132
6.9.4. Natychmiastowe odczyny poszczepienne	133
6.9.5. Niespodziewane odczyny poszczepienne	133
6.9.5.1. Niespodziewane odczyny poszczepienne w 30-dniowym okresie <i>follow-up</i>	134
6.9.6. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne	135
6.9.6.1. Ból	138

6.9.6.2.	Zaczerwienienie.....	139
6.9.6.3.	Obrzęk.....	140
6.9.7.	Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne.....	141
6.9.7.1.	Gorączka.....	146
6.9.7.2.	Wymioty.....	147
6.9.7.3.	Płacz.....	147
6.9.7.4.	Senność.....	149
6.9.7.5.	Utrata apetytu.....	150
6.9.7.6.	Drażliwość.....	151
7.	Ocena efektywności klinicznej (eksperymentalnej) szczepionki INFANRIX HEXA w porównaniu ze szczepionką HEXACIMA w koadministracji z innymi szczepionkami (PCV13 oraz RV5).....	153
7.1.	Wynik wyszukiwania.....	153
7.2.	Metodyka badania.....	153
7.3.	Populacja.....	157
7.4.	Interwencja.....	158
7.5.	Punkty końcowe.....	159
7.6.	Skuteczność kliniczna.....	162
7.6.1.	Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji).....	164
7.6.1.	Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT).....	168
7.7.	Bezpieczeństwo.....	169
7.7.1.	Utrata pacjentów z badania.....	170
7.7.2.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs).....	171
7.7.3.	Natychmiastowe odczyny poszczepienne.....	172
7.7.4.	Niespodziewane odczyny poszczepienne.....	172
7.7.5.	Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne.....	173
7.7.6.	Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne.....	176
8.	Ocena efektywności klinicznej (eksperymentalnej) szczepionki PENTAXIM w porównaniu ze szczepionką HEXACIMA.....	180
8.1.	Wynik wyszukiwania.....	180
8.2.	Metodyka badania.....	181
8.3.	Heterogeniczność metodologiczna.....	183
8.4.	Populacja.....	186
8.5.	Interwencja.....	187
8.6.	Heterogeniczność kliniczna.....	188
8.7.	Punkty końcowe.....	189
8.8.	Skuteczność kliniczna.....	194
8.8.1.	Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji).....	195
8.8.1.1.	Seroprotekcja dla antygenu HBs (anty-HBs ≥ 10 mIU/ml).....	199

8.8.1.2.	Seroprotekcja dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$)	200
8.8.1.3.	Seroprotekcja dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$)	201
8.8.1.4.	Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,01$ IU/ml)	202
8.8.1.5.	Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,1$ IU/ml)	203
8.8.1.6.	Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 1,0$ IU/ml)	203
8.8.1.7.	Seroprotekcja dla antygenu tężca (anty-tężec $\geq 1,0$ IU/ml)	204
8.8.1.8.	Serokonwersja dla antygenu krztuśca (anty-PT)	205
8.8.1.9.	Seroprotekcja dla antygenu krztuśca (anty-FHA)	206
8.8.2.	Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)	206
8.9.	Bezpieczeństwo	207
8.9.1.	Zgony	208
8.9.2.	Utrata pacjentów z badania	208
8.9.2.1.	Utrata dzieci z badania ogółem	209
8.9.3.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	210
8.9.4.	Natychmiastowe odczyny poszczepienne	211
8.9.5.	Niespodziewane odczyny poszczepienne	212
8.9.5.1.	Niespodziewane odczyny poszczepienne w 7-dniowym okresie follow-up	213
8.9.6.	Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne	214
8.9.7.	Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne	215
8.9.7.1.	Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne	218
9.	Pośrednia analiza porównawcza efektywności klinicznej (eksperymentalnej) szczepionki INFANRIX HEXA vs PENTAXIM	220
9.1.	Wynik wyszukiwania	220
9.2.	Heterogeniczność metodologiczna	220
9.3.	Heterogeniczność kliniczna (populacja, interwencja)	223
9.4.	Immunogenność	226
9.5.	Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)	228
9.6.	Reaktogenność oraz bezpieczeństwo	230
10.	Ocena efektywności klinicznej szczepionki <i>Infanrix hexa</i> u dzieci urodzonych przedwcześnie	233
10.1.	Wyniki wyszukiwania	233
10.2.	Metodyka badań	234
10.3.	Populacja	238
10.4.	Interwencja	242
10.5.	Punkty końcowe	243
10.6.	Skuteczność kliniczna	246
10.6.1.	Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji)	247
10.6.2.	Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)	253
10.7.	Bezpieczeństwo	259

10.7.1.	Utrata pacjentów z badania	259
10.7.2.	Zgony	260
10.7.3.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	260
10.7.4.	Niespodziewane odczyny poszczepienne	262
10.7.5.	Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne	263
10.7.6.	Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne	269
10.7.7.	Inne zdarzenia niepożądane	275
11.	Ocena efektywności klinicznej (eksperymentalnej) szczepionki INFANRIX HEXA w koadministracji ze szczepionką przeciwko rotawirusom (RotaTeq)	276
11.1.	Wyniki wyszukiwania	276
11.2.	Metodyka badania	276
11.3.	Populacja	279
11.4.	Interwencja	280
11.5.	Punkty końcowe	281
11.6.	Skuteczność kliniczna	282
11.6.1.	Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji)	283
11.6.2.	Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT)	286
11.7.	Bezpieczeństwo	286
11.7.1.	Zgony	287
11.7.2.	Utrata pacjentów z badania	287
11.7.3.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	287
11.7.4.	Zdarzenia niepożądane ogółem	288
11.7.5.	Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	289
11.7.6.	Ogólne zdarzenia niepożądane	290
11.7.7.	Objawy żołądkowo-jelitowe	291
12.	Ocena efektywności klinicznej (eksperymentalnej) szczepionki INFANRIX HEXA w koadministracji ze szczepionką 10-walentną przeciw pneumokokom (PCV10)	293
12.1.	Wyniki wyszukiwania	293
12.2.	Metodyka badania	293
12.3.	Populacja	295
12.4.	Interwencja	296
12.5.	Punkty końcowe	297
12.6.	Bezpieczeństwo	298
12.6.1.	Zgony	299
12.6.2.	Utraty pacjentów z badania	299
12.6.3.	Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)	299
12.6.4.	Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem	300
12.6.5.	Niespodziewane odczyny poszczepienne	300

12.6.6.	Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne.....	301
12.6.7.	Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne.....	302
12.6.8.	Stopień dyscypliny terapeutycznej (<i>compliance</i>).....	304
13.	Ocena efektywności klinicznej (eksperymentalnej) szczepionki INFANRIX HEXA w koadministracji ze szczepionką 13-walentną przeciw pneumokokom (PCV13).....	305
13.1.	Wyniki wyszukiwania.....	305
13.2.	Metodyka badań.....	305
13.3.	Punkty końcowe.....	310
13.4.	Skuteczność kliniczna.....	312
13.4.1.	Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji/ odpowiedź na szczepienie).....	312
13.4.2.	Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT).....	316
13.5.	Bezpieczeństwo.....	318
13.5.1.	Zgony.....	318
13.5.2.	Utraty pacjentów z badania.....	318
13.5.3.	Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne.....	319
13.5.4.	Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne.....	320
13.5.5.	Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne.....	322
13.5.6.	Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne.....	327
14.	Ocena efektywności klinicznej (eksperymentalnej) szczepionki INFANRIX HEXA podawanej w koadministracji ze szczepionkami przeciwko meningokokom.....	330
14.1.	Wyniki wyszukiwania.....	330
14.2.	Metodyka badań.....	330
14.3.	Punkty końcowe.....	334
14.4.	Skuteczność kliniczna.....	335
14.4.1.	Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji/odpowiedź na szczepienie).....	336
14.4.2.	Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT).....	340
14.5.	Bezpieczeństwo.....	342
14.5.1.	Zgony.....	342
14.5.2.	Utraty pacjentów z badania.....	342
14.5.3.	Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne.....	342
14.5.4.	Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne.....	343
14.5.5.	Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne.....	345
14.5.6.	Inne zdarzenia niepożądane.....	347
15.	Ocena efektywności klinicznej (eksperymentalnej) szczepionki INFANRIX HEXA w koadministracji ze szczepionkami przeciwko pneumokokom i meningokokom.....	348
15.1.	Wyniki wyszukiwania.....	348
15.2.	Metodyka badań.....	348
15.3.	Punkty końcowe.....	354

15.4. Skuteczność kliniczna.....	355
15.4.1. Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji/ odpowiedź na szczepienie).....	356
15.4.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT).....	362
15.5. Bezpieczeństwo.....	366
15.5.1. Zgony.....	367
15.5.2. Utraty pacjentów z badania.....	367
15.5.3. Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne.....	368
15.5.4. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne.....	368
15.5.5. Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne.....	370
15.5.6. Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne.....	374
16. Ocena efektywności klinicznej (eksperymentalnej) szczepionki INFANRIX HEXA w koadministracji ze szczepionkami przeciwko pneumokokom i/lub rotawirusom.....	376
16.1. Wyniki wyszukiwania.....	376
16.2. Metodyka badań.....	377
16.3. Punkty końcowe.....	380
16.4. Skuteczność kliniczna.....	381
16.4.1. Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji/ odpowiedź na szczepienie).....	381
16.4.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT).....	383
16.5. Bezpieczeństwo.....	383
16.5.1. Utrata pacjentów z badania.....	384
16.5.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs).....	384
16.5.3. Spodziewane odczyny poszczepienne.....	385
16.5.4. Niespodziewane odczyny poszczepienne.....	386
16.5.5. Nowe przypadki chorób przewlekłych.....	387
17. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	388
17.1. Dane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL).....	388
17.2. Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPLiPB.....	393
17.2.1. FDA.....	393
17.2.2. EMA.....	394
17.2.3. URPLiPB.....	394
17.3. Profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa na podstawie nierandomizowanych badań klinicznych.....	394
17.4. Profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa na podstawie <i>case report/case series</i>	403
18. Ograniczenia.....	406
19. Dyskusja.....	408
20. Załączniki.....	413
20.1. Strategie wyszukiwania (pierwotna wersja analizy).....	413
20.2. Strategie wyszukiwania (aktualizacja analizy).....	420
20.3. Diagram wyszukiwania publikacji.....	427

20.4. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych.....	428
20.5. Składy szczepionek	447
20.6. Ocena wiarygodności badań.....	454
20.6.1. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych za pomocą skali JADAD.....	454
20.6.2. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych wg kryteriów <i>Cochrane Handbook</i>	457
20.6.3. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	458
20.6.4. Ocena wiarygodności dla badań innych niż randomizowane	458
20.7. Skala oceny jakości badań wtórnych (kryteria Cook'a).....	465
20.7.1. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2.....	466
20.8. Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach.....	473
21. Referencje.....	476
22. Lista badań wykluczonych	481
23. Spis tabel	499
24. Spis wykresów	510

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	GSK Services Sp. z o.o.	ul. Rzymowskiego 53, 02-697 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	██████████	██████████

██████████	<ul style="list-style-type: none"> Analiza efektywności klinicznej*
██████████	<ul style="list-style-type: none"> Analiza efektywności klinicznej*
██████████	<ul style="list-style-type: none"> Analiza efektywności klinicznej*
██████████	<ul style="list-style-type: none"> Analiza efektywności klinicznej* Wewnętrzna kontrola obejmująca kontrolę merytoryczną oraz korektę językową

*Zakres pracy: strategia wyszukiwania; przeszukiwanie baz; selekcja badań do analizy; cel analizy i metodyka; charakterystyka badań; ocena wiarygodności; ocena efektywności klinicznej i bezpieczeństwa; ograniczenia i dyskusja, wnioski; podsumowanie.

AUTORZY – Instytut Arcana	
██████████	<ul style="list-style-type: none"> Metodyka Opracowanie strategii wyszukiwania Przeszukiwanie baz danych Selekcja badań do analizy Ekstrakcja danych Analiza wyników Opublikowane przeglądy systematyczne Dodatkowa ocena bezpieczeństwa Streszczenie i wnioski Dyskusja i ograniczenia Synteza jakościowa i ilościowa wyników
██████████	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej Kontrola merytoryczna
██████████	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę GSK Services Sp. z o.o.
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>Adverse events</i>)
ADRs	Działanie niepożądane leku (ang. <i>Adverse drug reactions</i>)
AKL	Analiza efektywności klinicznej
anty-HBs	Przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B
anty-FHA	Przeciwciała przeciwko hemaglutyninie włóknkowej
anty-PRN	Przeciwciała przeciwko pertaktynie
anty-PRP	Przeciwciała przeciwko fosforanowi polirybozylorybitolu zawartego w otoczce polisacharydowej <i>Haemophilus influenzae</i> typ b
anty-PT	Przeciwciała przeciwko toksynie krztuścowej
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
b.d.	Brak danych
CENTRAL	Baza z publikacjami badań randomizowanych z grupą kontrolną w ramach <i>The Cochrane Library</i> (ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	Center for Reviews and Dissemination
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
DCF	Arkusze ekstrakcji danych (ang. <i>Data Collection Form</i>)
dn.	Dnia
DTPa	Skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (komponent bezkomórkowy krztuśca)
DTPa-HBV-IPV/Hib	Skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa), WZW typu B, poliomyelitis (inaktywowana) oraz zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (skoniugowana), nazwa handlowa: <i>Infanrix hexa</i>
DTaP-IPV-HB-PRP-T	Skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis (inaktywowana) i <i>Haemophilus</i> typ b, (skoniugowana), nazwa handlowa: <i>Hexacima, Hexyon, Hexaxim</i>
DTPa-IPV/Hib	Skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa), poliomyelitis (inaktywowana) oraz zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (skoniugowana), nazwa handlowa: <i>Infanrix-IPV/Hib</i>
DTPa-IPV//PRP**T	Skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa), WZW typu B, poliomyelitis oraz zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (skoniugowana), nazwa handlowa: <i>Pentaxim, Pentavac</i>
DTPw	Skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (pełnokomórkowa)
EBM	Medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>Evidence based medicine</i>)
ELISA	Test immunoenzymatyczny (ang. <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>)
EL U/ml/ EU/ml	Jednostki ELISA/ml (ang. <i>ELISA units/milliliter</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)

FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FIM	Fimbrie typ 2 i 3
FHA	Hemaglutynina włóknikowa
G	Gram
GMC	Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (ang. <i>Geometric mean antibody concentration</i>)
GMT	Średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. <i>Geometric mean titer</i>)
GRADE	System służący do oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń (ang. <i>The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HAV	Wirus zapalenia wątroby typu A (ang. <i>Hepatitis A virus</i>)
HBs	Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B, jego poziom świadczy o zakażeniu WZW B (ang. <i>Hepatitis B antigen</i>)
HBsAg	Antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B surface antigen</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. <i>Hepatitis B virus</i>)
Hib	Bakteria wywołująca zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (łac. <i>Haemophilus influenzae</i> typ b)
Hib-MenC-TT	Szczepionka o nazwie handlowej Menitorix (oczyszczony polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> z grupy C związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem oraz polisacharyd <i>Haemophilus</i> typ b-fosforan polirybozorybitolu związany z toksoidem tężcowym)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IPV	Inaktywowana szczepionka przeciw polio (ang. <i>Inactivated polio vaccine</i>)
IS	Istotność statystyczna
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>Intention-to-treat</i>)
IU/ml	Jednostki międzynarodowe/mililitr
JADAD	Skala oceny wiarygodności badań klinicznych
MEC	Meningokoki
MenC-CRM	Szczepionka o nazwie handlowej Meningitec (oczyszczony polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> z grupy C sprzężony z białkiem <i>Corynebacterium diphtheriae</i> – CRM)
MenC-TT	Szczepionka o nazwie handlowej NeisVac-C (oczyszczony polisacharyd <i>Neisseria meningitidis</i> z grupy C skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem)
MD	Różnica średnich
MedDRA	<i>The Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
mg	Miligram
ml	Mililitr
MMR	Szczepionka skojarzona przeciw odrze, śwince i różyczce (<i>Measles, Mumps, Rubella</i>)
MMRV	Szczepionka skojarzona przeciw odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej
msc	Miesiąc
msc życia	Miesiąc życia

MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba pacjentów w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	Liczba pacjentów w grupie
nd	Nie dotyczy
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Doskonałości Klinicznej Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NIS	Zespół Nicolau (ang. <i>Nicolau syndrome</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby przyczynić się do wystąpienia dodatkowego negatywnego wyniku (ang. <i>Number needed to harm</i>)
NNT	Parametr określający ilu pacjentów musi zostać poddanych leczeniu, aby zapobiec jednemu negatywnemu wynikowi (ang. <i>Number needed to treat</i>)
NOP	Niepożądane odczyny poszczepienne
NOS	Skala do oceny badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych (ang. <i>The Newcastle-Ottawa Scale</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
OPV	Żywa, doustna szczepionka przeciw polio (ang. <i>Oral polio vaccine</i>)
PCV10	Dziesięciowalentna szczepionka przeciwko pneumokokom skoniugowana z białkiem D bezotczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i> (patrz PHiD-CV)
PCV13	Trzynastowalentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom
PHiD-CV	Dziesięciowalentna szczepionka przeciwko pneumokokom skoniugowana z białkiem D bezotczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i>
Peto OR	Iloraz szans obliczony metodą Peto (ang. <i>Peto odds ratio</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, typ badania (ang. <i>Population, intervention, comparators, outcomes, study</i>)
pkt.	Punkt/-ów
PL	Placebo
PRP-T	Skoniugowana szczepionka przeciwko Hib, zawierająca PRP skoniugowany z toksoidem tężcowym
PRV	Pięciowalentna szczepionka przeciwko rotawirusom, nazwa handlowa: RotaTeq
PRN	Pertaktyna
PSO	Program szczepień ochronnych
PSUR	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
Pts	Pacjenci (ang. <i>Patients</i>)
RB	Korzyść względna (ang. <i>Relative benefit</i>)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>Risk-ratio</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Event</i>)

SADRs	Ciężkie działanie niepożądane leku (ang. <i>Serious Adverse Drug Reaction</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SE	Błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
TVC	Populacja dzieci, którym podano przynajmniej jedną dawkę badanej szczepionki (ang. <i>Total vaccinated cohort</i>)
tyg.	Tygodni
URPLWiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VR	Odpowiedź na szczepienie
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
ww.	Wyżej wymienione
WZW B	Wirusowe zapalenie wątroby typu B

STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem opracowania jest ocena efektywności eksperymentalnej (immunogenności i bezpieczeństwa) wysokoskojarzonej szczepionki Infanrix hexa (6w1) stosowanej w schemacie 3 dawek pierwotnych i jednej dawki uzupełniającej, w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ B w porównaniu do wysokoskojarzonych szczepionek dostępnych w Polsce: 6w1 (Hexacima) oraz 5w1 (Infanrix-IPV/Hib, Pentaxim) podawanych w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B) stosowanych w ramach w szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego u zdrowych dzieci do 2. roku życia.

Uwzględniony przedział wiekowy wybranej populacji jest podyktowany okresem, w którym przewidziane jest podanie wszystkich dawek ocenianej szczepionki Infanrix hexa (tj. trzech dawek pierwotnych i jednej dawki uzupełniającej) zgodnie z zapisami ujętymi w PSO 2021 [66] oraz ChPL [13]. Wybrana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla szczepionki Infanrix hexa [13]. Należy podkreślić, iż szczepionka Infanrix hexa zgodnie z zapisem ChPL [13] ma potwierdzoną skuteczność i bezpieczeństwo u dzieci w wieku do 36 miesięcy. Stwarza to większą szansę na zakończenie podstawowego schematu szczepienia, nawet u dzieci z opóźnieniami w realizacji szczepień, co w aktualnej sytuacji epidemiologicznej (pandemia COVID-19) może występować częściej.

Dodatkowo, zostanie przedstawiona analiza efektywności klinicznej dla szczepionki Infanrix hexa, gdzie analizowaną populację stanowią będą niemowlęta/dzieci z grupy ryzyka tj. urodzone przedwcześnie i/lub z niską masą urodzeniową.

Ocenianą interwencją jest szczepionka wysokoskojarzona Infanrix hexa dostępna w postaci proszku i zawiesiny do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. Dodatkowo, ocenie podlegać będzie szczepionka Infanrix hexa podawana w koadministracji z dostępnymi w Polsce szczepionkami przeciwko rotawirusom (Rotarix, RotaTeq), pneumokokom (Synflorix, Prevenar 13) i/lub meningokokom (Meningitec, NeisVac-C, Nimenrix).

Analiza problemu decyzyjnego (APD) wraz ze wskazaniem wskaźników epidemiologicznych została przedstawiona w osobnym dokumencie [35]. Stosowane obecnie schematy immunizacji zidentyfikowano na podstawie analizy aktualnie obowiązującego Programu Szczepień Ochronnych (PSO 2021) oraz dostępnych zagranicznych schematów szczepień w populacji dzieci zdrowych [66].

Zgodnie z zagranicznymi kalendarzami immunizacji w przypadku szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW B, polio i Hib standardem jest podawanie szczepionek wysokoskojarzonych (6w1 lub 5w1). Szczepienia powszechne w polskim PSO 2021 u dzieci do 2. roku życia, realizowane są szczepionką 3w1 (DTPw) + monowalentnymi szczepionkami: IPV, Hib i HBV. W PSO 2021 opisany jest również wariant szczepień z wykorzystaniem szczepionki wysokoskojarzonej 5w1 (DTPa-IPV-HiB) + monowalentna szczepionka HBV albo szczepionki wysokoskojarzonej 6w1 (DTaP-IPV-Hib-wzwb). Wysokoskojarzone szczepionki 6w1 zostały dopisane jako wariant szczepień w części A.1. PSO obowiązującego w 2021 roku, we wcześniejszych PSO uwzględniony był jedynie wariant z użyciem szczepionki 5w1 [66].

Zgodnie z opinią AOTMiT, z uwagi na kupowanie przez znaczną część rodziców szczepionek 5w1 i 6w1 z własnych środków powinny one stanowić komparator dla wnioskowanej interwencji (6w1) również w populacji ogólnej [2].

Mając na uwadze opinię Konsultanta Krajowego ds. Pediatrii dotyczącą zasadności wprowadzenia szczepionek wysokoskojarzonych do obowiązkowego Kalendarza Szczepień [33], raport NIK z 2016 r. [53], preferencje rodziców dotyczące wyboru szczepionek wysokoskojarzonych (zawierających bezkomórkowy komponent krztuśca) [7] oraz opinię AOTMiT z 2020 r. [2] za adekwatne komparatory dla wnioskowanej interwencji uznano szczepionki 5w1 oraz 6w1.

Zgodnie z Urzędowym Wykazem Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2020 r. [89], w Polsce oprócz Infanrix hexa dostępne są wysokoskojarzone szczepionki 6w1: Hexacima¹ oraz 5w1 (wraz z doszczepieniem preparatem monowalentnym HBV): Pentaxim², Infanrix IPV+Hib.

¹ Inna nazwa handlowa szczepionki Hexacima to Hexyon, Hexaxim

² Inne nazwa handlowa szczepionki Pentaxim to Pentavac

Biorąc pod uwagę PSO 2021, dane sprzedażowe, wytyczne zagraniczne, rzeczywistą praktykę kliniczną oraz opinię AOTMiT za adekwatne komparatory należy uznać powyżej wskazane szczepionki (Infanrix-IPV/Hib, Pentaxim wraz z HBV oraz Hexacima). Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne [72] oraz zalecenia wytycznych AOTMiT [1].

Dla wskazanych powyżej schematów, w których oceniana szczepionka Infanrix hexa jest podawana w koadministracji z innymi szczepionkami, adekwatnym (poszukiwanym) komparatorem będzie schemat: Infanrix hexa +/- placebo.

Źródła danych

Systematyczne wyszukiwanie zostało przeprowadzone w bazach medycznych: MEDLINE (przez PubMed); EMBASE; Cochrane Library do dn. 11.12.2020 r. Sprawdzone również doniesienia ze źródeł takich jak: rejestry badań klinicznych przez ClinicalTrials.gov oraz EU Clinical Trials Register, odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych, czasopisma medyczne: Journal of Vaccines & Vaccination, Vaccine, Szczepienia (Medycyna Praktyczna) oraz strony organizacji: Polskie Towarzystwo Wakcynologii, Advisory Committee on Immunization Practices, World Health Organization (WHO), American Academy of Family Physician, American College of Obstetricians and Gynaecologist.

Metodyka

Ocena efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) została przeprowadzona zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] oraz z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań [72] oraz w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook) [30]. Ocena zgodności niniejszej analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań została przedstawiona w załączniku 20.8.

Do analizy głównej (populacja zdrowych dzieci urodzonych w terminie) zostaną włączone, zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], badania pierwotne o najwyższej wiarygodności, zgodne z klasyfikacją doniesień naukowych. Włączone będą randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych, których wyniki zostały opublikowane w postaci pełnotekstowej.

W przypadku dodatkowej analizy oceniającej stosowanie szczepionki Infanrix w subpopulacji dzieci z grup ryzyka dopuszcza się włączenie prospektywnych badań klinicznych bez randomizacji. Z kolei dla badań, w których oceniana będzie immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji dopuszcza się przedstawienie wyników wyłącznie dla grupy stanowiącej przedmiot oceny tj.: Infanrix hexa + ww. koadministracja. W ramach dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączone zostaną dane z ChPL dla produktu Infanrix hexa [13] oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA (ang. European Medicines Agency), URPLiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych) i FDA (ang. Food and Drug Administration). Ponadto, włączono opublikowane badania obserwacyjne/interwencyjne bez grupy kontrolnej, case report/case series oceniające bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa. W celu oceny efektywności praktycznej (skuteczność i bezpieczeństwo) uwzględnione zostaną badania (obserwacyjne, postmarketingowe, rejestry) przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. real-world data) analizujące szczepionkę Infanrix hexa podawaną w schemacie 3+1.

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych umożliwiła skala JADAD [34] oraz Cochrane Handbook 2011 [30]. Do oceny badań innych niż randomizowane zastosowano skalę NOS (The Newcastle-Ottawa Scale) lub skalę NICE, natomiast ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE.

Analiza statystyczna została dokonana zgodnie z zasadami EBM (Evidence Based Medicine). Ilościowa synteza wyników badań pierwotnych została wykonana z użyciem programu Review Manager 5.3. i/lub Microsoft Office Excel 2016. W przypadku porównania pośredniego przez wspólny komparator wykorzystano metodę Büchera.

Zidentyfikowane przeglądy uznane za systematyczne zostaną ocenione za pomocą skali AMSTAR 2 [76]. W badaniach włączonych do analizy testowano hipotezę o co najmniej porównywalnej skuteczności lub bezpieczeństwie (non-inferiority). Zgodnie z zasadami wnioskowania statystycznego, w tym zaleceniami EMA dotyczącymi wnioskowania z badań typu superiority, non-inferiority i equivalence³ w przypadku braku wykazania hipotezy badanej istnieje możliwość wnioskowania zarówno o porównywalności ocenianych interwencji, jak i przewadze.

³ The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, 27 July 2000. CPMP/EWP/482/99

Wyniki wyszukiwania

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych (RCT), w których bezpośrednio porównywano immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa względem wysokoskojarzonej szczepionki:

- 5w1 Infanrix1PV/Hib podawanej w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B (3 randomizowane badania kliniczne opisane w 5 publikacjach: *Aristegui 2003* [4], *Cheng 2004* [14], *Zopp 2004* [99], *Heininger 2007* [28] oraz *Saenger 2005* [73]);
- 6w1 Hexacima (2 randomizowane badania kliniczne (*Becerra Aquino 2012* [4], *Lanata 2012* [32]) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne (*Prymula 2018* [53]), w którym oceniane szczepionki podawane były w koadministracji z innymi stosowanymi w Polsce szczepionkami p/pneumokokom (PCV13; Prevenar 13) oraz p/ rotawirusom (RV5; RotaTeq).

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie analizowanej interwencji Infanrix hexa względem szczepionki 5w1 Pentaxim w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B. Odnaleziono natomiast cztery badania RCT pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator: Hexacima (2 RCT: *Becerra Aquino 2012* [6], *Lanata 2012* [44]) dla Infanrix hexa vs Hexacima oraz 2 RCT: *Cayhan 2017* [12], *Tragnaghi 2011* [88, 87] dla Pentaxim vs Hexacima).

Zgodnie z zapisami PSO 2021 u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g należy zastosować szczepionkę błonico-tężcowo-krztuścową z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP) [66]. Zatem u dzieci urodzonych przedwcześnie, można zastosować szczepionkę Infanrix hexa, gdyż zawiera ona acelularną komponentę krztuśca (Pa). Zapisy ChPL potwierdzają, że Infanrix hexa może być stosowany u wcześniaków urodzonych po co najmniej 24 tygodniach ciąży, wskazując na potwierdzoną immunogenność oraz bezpieczeństwo w tej grupie niemowląt. Istotnym jest ponadto fakt, że szczepionka Infanrix hexa, może być podawana równocześnie m.in. ze skoniungowaną szczepionką przeciw pneumokokom, meningokokom oraz doustną szczepionką przeciwko rotawirusom [13].

Mając powyższe na uwadze, w celu przedstawienia pełnej oceny efektywności klinicznej ocenianej szczepionki do niniejszego opracowania włączono badania oceniające Infanrix hexa: 1) w subpopulacji dzieci urodzonych przedwcześnie lub/i z niską masą urodzeniową ciała oraz 2) podawaną w koadministracji ze szczepionkami dostępnymi w Polsce przeciwko rotawirusom (Rotarix i RotaTeq), pneumokokom (Synflorix i Prevenar13) oraz meningokokom (Meningitec, NeisVac-C, Nimenrix).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedynie 5 prospektywnych badań klinicznych bez randomizacji: *Omeñaca 2005* [61] (w tym dodatkowe publikacje: *Omeñaca 2007* [62], *Omeñaca 2007a* [60], *Omeñaca 2010* [59]), *Omeñaca 2011* [63], *Martinon-Torres 2015* [48], *Vazquez 2008* [91], *Rouers 2020* [71], oceniające efektywność kliniczną Infanrix hexa w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie i/lub z niską masą urodzeniową.

Łącznie zidentyfikowano także 16 randomizowanych badań klinicznych, w których oceniana szczepionka podawana była w koadministracji ze szczepionką: p/rotawirusom (*Ciarlet 2009* [17]), p/pneumokokom (*Huu 2013* [31], *Kieninger 2010* [38, 25], *Prymula 2017/ Carmona Martinez 2019* [11, 68], *Vesikari 2017a* [92]), p/meningokokom (*Tejedor 2004* [85], *Tejedor 2006* [83, 84], *Schmitt 2007* [75], *Wysocki 2010* [95]); p/meningokokom i /lub p/pneumokokom (*Wysocki 2009* [96, 15, 41], *Gimenez-Sanchez 2011* [25], *Martinon-Torres 2012* [47], *Poellabauer 2013* [65], *Merino Arribas 2017* [50, 51]); p/rotawirusom i/lub p/pneumokokom (*Szenborn 2013* [80], *Klein 2019* [40]). Należy podkreślić, iż jedynie w przypadku 2 badań RCT (*Ciarlet 2009*, *Huu 2013*) można było przeprowadzić analizę porównawczą odpowiednio dla schematów Infanrix hexa + RotaTeq vs Infanrix hexa + PL (*Ciarlet 2009*) oraz Infanrix hexa +Synflorix vs Infanrix hexa (*Huu 2013*). Dla pozostałych poszukiwanych schematów koadministracji nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych pozwalających na przeprowadzenie analizy porównawczej, a zatem w analizie uwzględniono RCT, w których przynajmniej jedno z ramion stanowiło podanie szczepionki Infanrix hexa z ww. koadministracją.

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność praktyczną szczepionki Infanrix hexa podawanej w schemacie 3+1. Przy czym należy podkreślić, iż w rozdziale dotyczącym populacji dzieci urodzonych przedwcześnie oraz w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa włączono badania obserwacyjne analizujące ocenianą szczepionkę w rutynowej praktyce klinicznej.

Wszystkie odnalezione dowody naukowe włączone do analizy efektywności eksperymentalnej porównujące *Infanrix hexa* z innymi wysokoskojarzonymi szczepionkami 6w1 i 5w1 dostępnymi w Polsce, oceniały immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki *Infanrix hexa* u ponad 2900 dzieci, poddanych szczepieniu pierwotnemu i/lub uzupełniającemu (schemat szczepienia: 3+1). Z kolei wyniki dodatkowej oceny efektywności klinicznej szczepionki *Infanrix hexa* podawanej w koadministracji ze szczepionkami przeciwko pneumokokom, meningokokom oraz rotawirusom uwzględniały stosowanie ocenianej szczepionki u ponad 10 200 dzieci. Należy podkreślić, iż większość badań włączonych do niniejszej analizy została przeprowadzona w krajach europejskich (w tym także w Polsce), co pozwala na stwierdzenie, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej, a zatem charakteryzują się wysoką wiarygodnością zewnętrzną.

Okres obserwacji zastosowany w badaniach włączonych do analizy głównej, czyli 1 miesiąc od podania cyklu szczepienia pierwotnego lub uzupełniającego wydaje się być słuszny i wystarczający do przedstawienia immunogenności. Ponadto, należy podkreślić, iż w opracowaniu *Heininger 2007* analizowano długotrwałe utrzymywanie się przeciwciał u dzieci w wieku 4-6 lat po szczepieniu uzupełniającym.

Do wyboru odpowiednich punktów końcowych posłużono się dokumentami EMA, zidentyfikowanymi przeglądami systematycznymi, a także wynikami badań, które zostały włączone do analizy. Za adekwatne punkty końcowe uznano: seroprotekcję, serokonwersję (dotyczy antygenów krztuśca), średnią geometryczną stężenia (GMC) lub miana (GMT) swoistych przeciwciał w surowicy, zgony, utraty pacjentów z badania, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne, niepożądane odczyny poszczepienne (NOP) (w tym miejscowe, ogólne) w tym NOP spodziewane i niespodziewane.

Do analizy efektywności eksperymentalnej włączono randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych, które według klasyfikacji doniesień naukowych zgodnej z AOTMIT charakteryzują się najwyższym poziomem wiarygodności (typ IIA, czyli poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją), które uzyskały od 1 do 4 punktów w skali JADAD, co oznacza, iż charakteryzowały się one niską i umiarkowaną wiarygodnością. Obniżona punktacja wynikała z braku zastosowania podwójnego zaślepienia. Przy czym należy podkreślić, iż analizowane punkty końcowe (seroprotekcja/serokonwersja) są oceniane w sposób obiektywny, zatem brak zaślepienia próby nie będzie wpływał na niedoszacowanie/przeszacowanie uzyskanych wyników. W żadnych badaniach klinicznych włączonych do analizy głównej nie została zachowana analiza ITT w zakresie punktów końcowych dotyczących immunogenności. Analiza ITT została zachowana dla bezpieczeństwa w badaniu *Becerra Aquino 2012* oraz w przypadku pojedynczych punktów z zakresu bezpieczeństwa tj. utrat z badania (*Coyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*, *Zepp 2004* (publikacja *Soengor 2005*) oraz zgonów (*Zepp 2004*).

We włączonych do analizy głównej badaniach, gdzie szczepionkę *Infanrix hexa* bezpośrednio porównywano ze szczepionką 5w1 *Infanrix-IPV/Hib+HBV* oraz 6w1 *Hexacima* testowano hipotezę *non-inferiority* (*Zepp 2004*, *Lanata 2012*, *Prymula 2018*, *Becerra Aquino 2012*). W 2 badaniach *Cheng 2004* oraz *Aristegui 2003* nie podano informacji o testowanej hipotezie.

Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV

Nie przeprowadzono metaanalizy dla porównania *Infanrix hexa* vs *Infanrix - IPV/Hib+HBV* ze względu na zidentyfikowane heterogeniczności kliniczne pomiędzy porównywanymi badaniami. Rozbieżności dotyczyły: różnic w łącznej liczbie przyjętych dawek szczepionki przeciw HBV, sposobie przedstawienia wyników (odsetek vs liczba zdarzeń) oraz braku zbieżnego okresu obserwacji. Ponadto, wyniki z badania *Zepp 2004* dotyczące oceny immunogenności zostały przedstawione wyłącznie dla jednej grupy tj. *Infanrix hexa*. Wyniki z zakresu immunogenności oceniono 1 miesiąc po podaniu cyklu szczepienia pierwotnego i uzupełniającego (*Zepp 2004*, publikacja *Heininger 2007*) oraz 3,5-4 lat po szczepieniu uzupełniającym.

Skuteczność immunologiczna (immunogenność):

- Przeprowadzona analiza porównawcza wskazuje na istotną statystycznie przewagę szczepionki *Infanrix hexa* nad szczepionką *Infanrix- IPV/Hib+HBV* w zakresie uzyskania wyższej seroprotekcji dla anty-PT (100% vs 90,3%) po cyklu szczepienia pierwotnego (*Aristegui 2003*), wyższej seroprotekcji dla anty-HBs (≥10 mIU/ml; 96,7% vs 88,9%) i wyższej odpowiedzi na szczepienie dla antygeny krztuśca (anty-PT; 99,7% vs 98,9%) po 7-12 msc od momentu podania szczepienia pierwotnego (*Zepp 2004*, publikacja *Heininger 2007*). W przypadku pozostałych antygenów prawdopodobieństwo wystąpienia seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepienie było ogólnie wysokie (co najmniej 99,6%) i wyższe lub równe w grupie *Infanrix hexa* w porównaniu do grupy kontrolnej, ale różnice nie osiągnęły istotności statystycznej (*Aristegui 2003*).
- W badaniu *Cheng 2004* u wszystkich dzieci w obu analizowanych grupach zaobserwowano seroprotekcję po 3 dawce szczepionki wobec wszystkich ocenianych przeciwciał. Tylko dla antygeny anty-PRP (≥1,0 µg/ml) wskaźnik seroprotekcji mieścił się w zakresie od 85,9% (*Infanrix-IPV/Hib+HBV*) do 89,1% (*Infanrix hexa*).

- W długoterminowym okresie obserwacji (Zepp 2004, publikacja Heininger 2007), czyli 3,5-4 lat od momentu szczepienia uzupełniającego ochronny poziom przeciwciał był wysoki dla obu analizowanych szczepionek i wynosił od $\geq 77,5\%$ (dla PRP- $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$) do 100% dla polio typu 3. Nie wykazano istotności statystycznej wyników pomiędzy analizowanymi szczepionkami.

Bezpieczeństwo:

- W badaniu Zepp 2004 odnotowano 1 przypadek zgonu w grupie *Infanrix-IPV/Hib*, który nie był związany z zastosowanym szczepieniem.
- W opracowaniu Zepp 2004 (publikacja Soenger 2005) odnotowano wyłącznie 1 przypadek utraty dzieci z badania z powodu SAEs w grupie *Infanrix-IPV/Hib*. Z kolei w publikacji Heininger 2007 podano informacje, iż w trakcie trwania badania nie utracono żadnego dziecka z powodu wystąpienia NOP.
- W badaniu Zepp 2004 ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) ogółem raportowano u mniej niż 4% dzieci w obu porównywanych grupach terapeutycznych, a częstość występowania SAEs związanych ze szczepieniem była znikoma (0,09% do 0,14%). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w odniesieniu do ww punktu końcowego. W przypadku pozostałych badań (Cheng 2004, Arístegui 2003) częstość raportowania przypadków SAEs była również niska.
- W badaniach Zepp 2004 i Cheng 2004 nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi szczepionkami w częstości występowania NOP ogółem (zarówno po szczepieniu pierwotnym jak i uzupełniającym). Istotny statystycznie wynik uzyskano dla odczynów poszczepiennych 3 stopnia na korzyść grupy kontrolnej (20,8% vs 14,5%). Natomiast obliczona przez autorów publikacji Zepp 2004 (Soenger 2005) procentowa różnica (95% CI) w częstości występowania NOP 3. stopnia nie wykazała istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi szczepionkami. Zatem zgodnie z założeniami autorów badania hipoteza *non-inferiority* nie została spełniona, gdyż górna granica przedziału ufności została przekroczona (nie większa niż 10%).
- Po cyklu szczepienia pierwotnego w badaniu Arístegui 2003 spośród miejscowych NOP najczęściej raportowano zaczerwienienia oraz ból, natomiast spośród ogólnych NOP gorączkę. Autorzy badania nie odnotowali statystycznie istotnych różnic między obiema grupami za wyjątkiem całkowitego obrzęku ogółem oraz gorączki ($p < 0,05$), gdzie uzyskany wynik był na korzyść grupy kontrolnej. Wszystkie miejscowe odczyny w 3 stopniu nasilenia były związane z zastosowanym szczepieniem, z kolei ogólne NOP zaliczono do niezwiązanych ze szczepieniem.
- Na podstawie danych z badania Zepp 2004 (Soenger 2005) przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania poszczególnych miejscowych i ogólnych NOP zarówno ogółem jak i 3. stopnia nasilenia po szczepieniu uzupełniającym. Wyjątek stanowiła utrata apetytu 3. stopnia, którą istotnie częściej odnotowano w grupie ocenianej interwencji.
- Najczęściej odnotowywanym miejscowym NOP po podaniu pojedynczej dawki szczepionki *Infanrix hexa* było zaczerwienienie (48,2%).
- Niespodziewane NOP po szczepieniu pierwotnym (Cheng 2004) oraz NOP wymagające interwencji medycznej 3. stopnia nasilenia (Zepp 2004) istotnie częściej raportowano w grupie *Infanrix-IPV/Hib+HBV* niż w grupie ocenianej interwencji. Natomiast obliczona przez autorów publikacji Zepp 2004 procentowa różnica (95% CI) dla NOP wymagającego interwencji medycznej 3. stopnia również wykazała istotność statystyczną pomiędzy analizowanymi szczepionkami. Zatem zgodnie z założeniami autorów badania hipoteza *non-inferiority* nie została spełniona, gdyż górna granica przedziału ufności nie została przekroczona (nie większa niż 5%).

Podsumowując, szczepionka *Infanrix hexa* (6w1) charakteryzuje się co najmniej zbliżoną immunogennością i porównywalnym profilem bezpieczeństwa względem szczepionki *Infanrix-IPV/Hib* (5w1) +HBV.

Infanrix hexa vs Hexacima

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 3 pierwotne, randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Prymula 2018). W badaniu Becerra Aquino 2012 w ramach fazy szczepienia uzupełniającego wszyscy pacjenci otrzymywali jedynie szczepionkę Hexacima. Mając powyższe na uwadze, w analizie nie uwzględniono wyników dotyczących tej fazy. W badaniu Prymula 2018 porównywane schematy terapeutyczne były podawane w koadministracji tj. ze szczepionką przeciwko pneumokokom (Prevenar 13, PCV13) oraz rotawirusom (RotaTeq). W związku z powyższym, wyniki badania Prymula 2018 zostały przedstawione oddzielnie.

Skuteczność immunologiczna (immunogenność):

- W przypadku pojedynczych wyników z badania *Becerra Aquino 2012* analizowane wskaźniki seroprotekcji nie wykazywały istotności statystycznej pomiędzy grupami terapeutycznymi (*Infanrix hexa* vs *Hexacima*) za wyjątkiem wskaźnika seroprotekcji dla antygenu toksoidu tężcowego z poziomem przeciwciał $\geq 1,0$ IU/ml, gdzie uzyskany wynik był na korzyść ocenianej interwencji (RB=1,13; 95% CI: 1,04, 1,23).
- Przeprowadzona metaanaliza z dwóch badań (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) wykazała, iż wskaźniki seroprotekcji w odniesieniu do antygenów: HBs (≥ 100 mIU/ml) oraz błonicy (anty-błonica $\geq 0,01$ IU/ml) były istotnie wyższe w grupie dzieci szczepionych *Infanrix hexa* w porównaniu do grupy dzieci szczepionych *Hexacima*. Obliczone RB/iloraz szans metodą Peto wykazały znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.
- W przypadku pozostałych ocenianych antygenów dla: błonicy (anty-błonica $\geq 0,1$ IU/ml), HBs (anty-HBs ≥ 10 mIU/ml) oraz PRP (anty-PRP $\geq 0,15$ μ g/ml i anty-PRP ≥ 1 μ g/ml) nie uzyskano znamienności statystycznej wyników.
- W obu badaniach spełniona została zakładana hipoteza *non-inferiority* dla punktu końcowego: współczynnik seroprotekcji dla antygenu HBs z poziomem przeciwciał ≥ 10 mIU/ml (*Lanata 2012*) oraz współczynnik seroprotekcji dla antygenu błonicy z poziomem przeciwciał $\geq 0,01$ IU/ml (*Becerra Aquino 2012*).
- W badaniu *Prymula 2018*, gdzie szczepionka *Infanrix hexa* podawana była w koadministracji z innymi szczepionkami analiza statystyczna wykazała, iż istotnie częściej odnotowywano ochronny poziom dla antygenu HBs (≥ 10 mIU/ml i ≥ 100 mIU/ml) po cyklu szczepienia pierwotnego oraz wyższy wskaźnik serokonwersji dla antygenu krztuśca (anty-FHA) po szczepieniu uzupełniającym w grupie *Infanrix hexa* w porównaniu do grupy *Hexacima*. Uzyskane wyniki wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Natomiast znamienne statystycznie wyższe wskaźniki seroprotekcji dla antygenu anty-PRP ($\geq 0,1$ μ g/ml) oraz krztuśca (anty-FHA) po 3 dawkach szczepienia pierwotnego uzyskano w grupie komparatora.
- W przypadku pozostałych parametrów dotyczących wystąpienia w analizowanych grupach dzieci immunogenności nie uzyskano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Bezpieczeństwo:

- W badaniu *Becerra Aquino 2012* odnotowano 1 przypadek zgonu, przy czym nie podano informacji, w której grupie badanej on wystąpił. Należy podkreślić, iż w opinii badacza nie był związany z zastosowanym szczepieniem.
- Wyniki z pojedynczych badań (*Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012*) nie wykazały znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania utrat z badania, ogółem, z powodu AEs oraz z powodu SAEs. Statystyczna agregacja danych z 2 badań dla punktu końcowego utraty pacjentów z badania ogółem wykazała, że częstość wystąpienia omawianego punktu końcowego była nieznacznie niższa w grupie *Infanrix hexa* (7,4%), niż *Hexacima* (9,7%), świadcząc o bardzo dobrym profilu tolerancji ocenianej interwencji. Przy czym nie wykazano znamienności statystycznej wyniku.
- Ryzyko wystąpienia ciężkich NOP było porównywalne pomiędzy analizowanymi szczepionkami. Należy podkreślić, iż częstość występowania ciężkich odczynów poszczepiennych była niska (<2,4% w każdej z grup) oraz uznana, jako niezwiązana z zastosowanym szczepieniem (*Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012*).
- Przeprowadzona metaanaliza statystyczna z badań (*Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012*) wykazała niższe ryzyko wystąpienia zaczerwienienia ogółem oraz płaczu ogółem. Ponadto, wyniki z pojedynczego badania *Becerra Aquino 2012* wykazały znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji dla miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem (miejscowe NOP ogółem), bólu ogółem, zaczerwienienia ogółem, płaczu ogółem oraz sennaści ogółem. W pozostałych przypadkach nie zidentyfikowano istotnych różnic w ocenie wystąpienia analizowanych miejscowych i ogólnych NOP pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.
- Porównywalne wyniki uzyskano w badaniu *Prymula 2018*, w którym *Infanrix hexa* był podawany w koadministracji z innymi szczepionkami. Wyższość ocenianej interwencji wykazano dla ogólnych NOP: gorączki oraz wymiotów, które rejestrowano do 7 dni po szczepieniu pierwotnym. Dla pozostałych parametrów nie uzyskano istotności statystycznej wyników.

Na podstawie przeprowadzonej analizy efektywności eksperymentalnej dowiedziono, że szczepionka *Infanrix hexa* wykazuje co najmniej zbliżoną immunogenność oraz porównywalny profil bezpieczeństwa w porównaniu do innej wysokoskojarzonej szczepionki 6w1 *Hexacima*.

Infanrix hexa vs Pentaxim (analiza pośrednia)

Analizę efektywności Infanrix hexa vs Pentaxim przeprowadzono dwustopniowo: w pierwszej kolejności dokonano bezpośredniego porównania:

- Infanrix hexa z Hexacima na podstawie dwóch badań z randomizacją: *Lanata 2012* oraz *Becerra Aquino 2012*;
- Pentaxim (z doszczepieniem monowalentną szczepionką Engerix-B) z Hexacima na podstawie dwóch badań z randomizacją: *Ceyhan 2017* oraz *Tragnaghi 2011*.

Bazując na uzyskanych wynikach, przeprowadzono następnie pośrednią analizę porównawczą metodą Buchera przez wspólną grupę referencyjną (Hexacima). Autorzy raportu nie zidentyfikowali istotnych heterogeniczności metodologicznych oraz klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników. Szczepienie pierwotne zastosowano u dzieci w 2, 4, 6 miesiącu życia, a okres obserwacji wynosił 1 miesiąc po podaniu szczepionki. Nie uwzględniono wyników dla szczepienia uzupełniającego ze względu na brak adekwatnej interwencji - wszystkie dzieci otrzymywały jedynie szczepionkę Hexacima (*Ceyhan 2017*) lub Pentaxim (*Tragnaghi 2012*).

Skuteczność immunologiczna (immunogenność):

- Dla cyklu szczepienia pierwotnego przeprowadzona analiza pośrednia wykazała wyższą immunogenność szczepionki Infanrix hexa nad szczepionką Pentaxim + HBV w ocenie wskaźnika seroprotekcji dla antygenu toksoidu błonicy z poziomem przeciwciał $\geq 0,01$ IU/ml, przy czym pamiętać należy o ograniczonej wiarygodności powyższych wyników.
- Wyniki porównania pośredniego w zakresie wytworzenia ochronnego stężenia przeciwciał (seroprotekcji) dla antygenu: WZB typu B (≥ 10 mIU/ml i ≥ 100 mIU/ml), błonicy (0,1 IU/ml i $\geq 1,0$ IU/ml), zakażeń Hib ($\geq 0,15$ µg/ml i ≥ 1 µg/ml), tężca ($\geq 0,1$ IU/ml i $\geq 1,0$ IU/ml), wirusa polio typ 1 i 3, jak również w zakresie wskaźnika serokonwersji dla antygenu krztuśca (anty-PT oraz anty-FHA) nie wykazały istotności statystycznej wyniku.
- Uzyskano całkowity poziom ochronny antygenów dla tężca $\geq 0,01$ IU/ml oraz wirusa polio typ 1 i 3 (z 3 badań *Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*, *Tragnaghi 2011*).

Bezpieczeństwo:

- W badaniach (*Lanata 2012*, *Ceyhan 2017*, *Tragnaghi 2011*) nie zaobserwowano zgonów. Jedynie w badaniu *Becerra Aquino 2012* odnotowano jeden przypadek zgonu, który został uznany za nie mający związku z zastosowanym szczepieniem.
- Przeprowadzona analiza pośrednia wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi szczepionkami (Infanrix hexa vs Pentaxim + HBV) we wszystkich analizowanych punktach końcowych dotyczących reaktogenności i bezpieczeństwa, co pozwala wnioskować o podobnym (zbliżonym) profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż szczepionka Infanrix hexa charakteryzuje się podobną immunogennością oraz porównywalnym profilem bezpieczeństwa w porównaniu do szczepionki 5w1 Pentaxim+HBV.

Infanrix hexa w podgrupie dzieci urodzonych przedwcześnie/z niską masą urodzeniową ciała)

Przedmiotem analizy badań *Omeñaca 2005*, *Omeñaca 2011*, *Martinon-Torres 2015*, *Vazquez 2008*, *Rouers 2020* stanowiła ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa u dzieci urodzonych przedwcześnie (praterm) w porównaniu do dzieci urodzonych w terminie (term). W trzech badaniach (*Martinon-Torres 2015*, *Omeñaca 2011*, *Rouers 2020*) oceniono stosowanie szczepionki Infanrix hexa w koadministracji z 10-walentną szczepionką przeciw pneumokokom Synflorix (*Omeñaca 2011*, *Rouers 2020*) oraz w koadministracji z 13-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom Prevenar 13 oraz szczepionką przeciw meningokokom Meningitec (*Martinon-Torres 2015*).

Badania *Omeñaca 2005*, *Omeñaca 2011*, *Martinon-Torres 2015*, *Vazquez 2008* stanowią poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne bez randomizacji (podtyp II C), natomiast badanie *Rouers 2020* jest prospektywnym badaniem kohortowym z historyczną grupą kontrolną (podtyp III C), obejmującą dzieci urodzone w terminie.

Skuteczność immunologiczna (immunogenność):

- W badaniach *Omeñaca 2005*, *Omeñaca 2011*, *Vazquez 2008*, *Rouers 2020* wskaźnik seroprotekcji oraz odpowiedzi na szczepienie po cyklu szczepienia pierwotnego był wysoki i zbliżony w obu analizowanych grupach dzieci: zarówno

- przedwcześnie urodzonych, jak i urodzonych w terminie. Wskaźnik seroprotekcji dla antygenów wynosił: 93,4% do 100% dla anty-HBs (≥ 10 mIU/ml), 92,5% do 100% dla anty-PRP ($\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$), 98,7% do 100% dla anty-błonicy ($\geq 0,1$ IU/ml), 100% dla anty-tężec ($\geq 0,1$ IU/ml), 90,9% do 100% dla wszystkich antygenów polio oraz odpowiedź na szczepienie $>92,4\%$ dla wszystkich antygenów krztuśca.
- Jedyne dla antygeny PRP $\geq 1,0$ IU/ml w badaniu *Vazquez 2008* osiągnięto wyższą seroprotekcję (80,8% vs 65,4%) w grupie z niską masą urodzeniową (LBW), niż w grupie dzieci z bardzo niską masą urodzeniową (VLBW). Podobnie w badaniu *Roures 2020* po cyklu szczepień pierwotnych osiągnięto statystycznie wyższy ochronny poziom przeciwciał dla antygeny Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$) w grupie dzieci urodzonych w terminie (83,6%) względem przedwcześnie urodzonych ogółem (40,6%) – poziom ten wzrósł po podaniu dawki uzupełniającej do wartości 100% dla dzieci urodzonych w terminie vs 88,1% dla dzieci przedwcześnie urodzonych.
 - W próbach klinicznych *Omeñaca 2005*, *Vazquez 2008* uzyskano zbliżony wzrost poziomu seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po podaniu dawki uzupełniającej w porównaniu do poziomu po szczepieniu pierwotnym (z wyjątkiem anty-PRP z badania *Roures 2020*).

Bezpieczeństwo:

- W badaniu *Vazquez 2008* odnotowano 2 zgony (w tym jeden w opinii badaczy był najprawdopodobniej związany z zastosowaną szczepionką) oraz 1 przypadek zgonu zarejestrowano w badaniu *Omeñaca 2011*.
- W próbie klinicznej *Martinon-Torres 2015* częściej odnotowywano SAEs ogółem w grupie *preterm* niż w grupie *term* (odpowiednio 14% i 5%, $p=0,051$). Tylko 1% do 2% dzieci doświadczyło ciężkich NOP po podaniu dawki uzupełniającej. W badaniu *Vazquez 2008* u blisko 20% dzieci zaobserwowano przypadki SAEs po podaniu cyklu szczepienia pierwotnego, a po szczepieniu uzupełniającym odsetek ten był zdecydowanie niższy (LBW: 4,9% vs VLBW: 3,2%). W badaniu *Omeñaca 2011* odnotowano zbliżoną częstość występowania SAEs po cyklu szczepień pierwotnych pomiędzy analizowanymi grupami (*preterm*: 9,5% vs *term*: 8,7%).
- Częstość występowania niespodziewanych NOP wystąpiła u $<20\%$ dzieci po cyklu szczepienia pierwotnego oraz $<17\%$ po szczepieniu uzupełniającym. W badaniu *Omeñaca 2011* odsetek dzieci z niespodziewanym NOP był nieznacznie większy w grupie dzieci urodzonych w terminie, w porównaniu do dzieci urodzonych przedwcześnie (19,0% vs 12,4%).
- Częstość raportowanych miejscowych NOP (ogółem i 3. stopnia nasilenia) była podobna pomiędzy analizowanymi grupami zarówno po szczepieniu pierwotnym, jak i uzupełniającym. Najczęstszym miejscowym NOP był ból. Należy podkreślić, iż miejscowe NOP w 3. stopniu nasilenia występowały rzadko po podaniu szczepienia pierwotnego $<10\%$. *Infanrix hexa* w koadministracji z innymi szczepionkami (*Omeñaca 2011*, *Martinon-Torres 2015*) okazał się dobrze tolerowany i bezpieczny. Wyjątek stanowi ból o charakterze łagodnym, który częściej raportowano w grupie *preterm*, niż *term* ($p<0,05$).
- Rejestrowano zbliżoną częstość występowania ogólnych NOP po podaniu szczepienia pierwotnego i uzupełniającego pomiędzy analizowanymi grupami. Należy podkreślić, iż ogólne NOP 3. stopnia nasilenia występowały bardzo rzadko (0% do 2,5%). Jedyne w publikacji *Martinon-Torres 2015* istotnie częściej raportowano: utratę apetytu (ogółem oraz o charakterze łagodnym) po 1. dawce, drażliwość lub bezsenność (ogółem, o charakterze łagodnym i ciężkim) po 2. dawce szczepionek w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie niż dzieci urodzonych w terminie ($\geq 0,05$).

Wysokoskojarzona szczepionka 6w1 *Infanrix hexa* stosowana samodzielnie lub z innymi szczepionkami posiada klinicznie akceptowalny profil bezpieczeństwa i immunogenności, u dzieci urodzonych przedwcześnie/z niską masą urodzeniową ciała.

Infanrix hexa w koadministracji z innymi szczepionkami dostępnymi w Polsce (przeciw pneumokokom, meningokokom oraz rotawirusom)

Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką przeciwko rotawirusom (RotaTeq)

Celem badania *Ciarlet 2009* była ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa stosowania *Infanrix hexa* w koadministracji z 5-walentną szczepionką przeciwko rotawirusom *RotaTeq* (RV5) vs *Infanrix hexa* + placebo. Czas obserwacji w ocenie immunogenności wynosił 42 dni (± 3 dni) po 3. dawce szczepienia pierwotnego oraz 14 dni po każdej iniekcji w ocenie zdarzeń niepożądanych.

Skuteczność immunologiczna (immunogenność):

- Wskaźnik seroprotekcji dla analizowanych antygenów w grupach *Infanrix hexa* + *RotaTeq* oraz *Infanrix hexa* + placebo osiągnął wysoki poziom.
- W grupach *Infanrix hexa* + *RotaTeq* oraz *Infanrix hexa* + placebo, po pełnym cyklu szczepienia pierwotnego uzyskano całkowity ochronny poziom (100%) jedynie dla antygenów tężca ($\geq 0,01$ IU/ml). Ponadto całkowity ochronny poziom (100%) w grupie *Infanrix hexa* + *RotaTeq* uzyskano dla antygeny błonicy ($\geq 0,01$ IU/ml) oraz polio typ 1. Dla pozostałych antygenów wskaźnik seroprotekcji wynosił powyżej 90%.
- Przeprowadzona analiza nie wykazała znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Bezpieczeństwo:

- W badaniu nie odnotowano wystąpienia zgonów oraz utraty dzieci z badania z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs). W grupie *Infanrix hexa* + *RotaTeq* 1 dziecko utracono z powodu bólu brzucha. W czasie badania nie odnotowano patologicznego stanu w postaci wglębienia (ang. *intussusception*).
- SAEs zaobserwowano u 3 (1,5%) dzieci otrzymujących *Infanrix hexa* + *RotaTeq* (3 SAEs: uraz głowy, wstrząśnienie mózgu, przypadkowe przedawkowanie) oraz u 6 (3%) dzieci z grupy *Infanrix hexa* + placebo (12 SAEs: wymioty, odmiedniczkowe zapalenie nerek, przypadkowe przedawkowanie, objawy brzuszne, płacz, niepokój, wstrząs mózgu, zapalenie żołądka i jelit, salmonella, odwodnienie, zapalenie jelit oraz 2 przypadki gorączki). Zaobserwowane SAEs nie były uznane za związane z immunizacją. Ryzyko względne SAEs nie wykazało statystycznie znamienych różnic pomiędzy porównywanymi grupami *Infanrix hexa* + *RotaTeq* (1,5%) oraz *Infanrix hexa* + placebo (3,0%).
- W obu grupach odnotowano zbliżoną częstość wystąpienia NOP (prawie 84%), a parametr ryzyko względne nie wykazywał znamienności statystycznej. Najczęściej występowała gorączka ($\geq 38,1^{\circ}\text{C}$) (*Infanrix hexa* + *RotaTeq*: 52,7% vs *Infanrix hexa* + placebo: 56,9%) oraz biegunka i wymioty u około 1/3 dzieci. Obliczone RR dla zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (biegunki, gorączki, drażliwości, wymiotów) nie wykazują istotności statystycznej.
- Jedynie w ocenie zapalenia spojówek (RR=8,04; 95% CI: 1,01; 63,69) wykazano znamienność statystyczną, co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia spojówek jest 8,04 razy wyższe w grupie *Infanrix hexa* + *RotaTeq*, niż w grupie z placebo. W pozostałych NOP (płacz, niepokój, wysypka, ból brzucha, zapalenie jelit) nie odnotowano znamienych różnic.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa szczepionki *Infanrix hexa* podawanej w koadministracji (*RotaTeq*) lub bez (placebo) jest zbliżony.

Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką 10-walentną p/ pneumokokom (*Synflorix*)

Przedmiotem zidentyfikowanego randomizowanego badania *Huu 2013* była ocena bezpieczeństwa i reaktywności po cyklu szczepień pierwotnych (3 dawki), stosowania szczepionki *Infanrix hexa* względem *Infanrix hexa* w koadministracji z 10-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom (*Synflorix*). Czas obserwacji w ocenie bezpieczeństwa wynosił 1 miesiąc po przyjęciu 3 dawki szczepienia pierwotnego.

Bezpieczeństwo:

- W czasie trwania badania *Huu 2013* nie odnotowano przypadków zgonów w żadnej z analizowanych grup. Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w częstości utrat z badania pacjentów ogółem (do 3%) oraz z powodu SAEs (1 przypadek w *Infanrix hexa* + PCV10).

- W grupie Infanrix hexa + PCV10 zareportowano 13 SAEs (po 2 przypadki drgawek, biegunki i zapalenia oskrzelików; po 1 przypadku: małopłytkowość, zakażenie górnych dróg oddechowych, choroba refluksowa przełyku, wodonercze, infekcja grzybicza, choroba Kawasaki, koagulopatia). W grupie Infanrix hexa zgłoszono 11 SAEs (3 przypadki zapalenia oskrzelików, po 2 zgłoszenia biegunki oraz zakażeń grzybiczych oraz po 1 przypadku: infekcji dróg moczowych, choroby refluksowej przełyku, kandydozy jamy ustnej i infekcji wirusowej). Nie odnotowano różnic znamienych statystycznie w częstości SAEs ogółem. Żadne SAEs nie było związane z zastosowanymi szczepionkami.
- Odnotowano większy odsetek dawek, po przyjęciu których wystąpiły NOP ogółem (spodziewane i/lub niespodziewane) w grupie Infanrix hexa + PCV10 (8,2%) niż Infanrix hexa (3,0%). Odsetek dawek, po których wystąpiły niespodziewane NOP w 3. stopniu nasilenia (0,3%) oraz wymagające interwencji medycznej (<10%) był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami. Zgłoszono 3 niespodziewane NOP w 3. stopniu nasilenia: zaparcia i zakażenia grzybicze w grupie Infanrix hexa + PCV10 oraz zakażenia grzybicze w grupie Infanrix hexa. Żaden z ww. objawów nie był związany z zastosowanymi szczepionkami.
- Odsetek miejscowych NOP ogółem w 3. stopniu nasilenia oraz poszczególnych (ból, obrzęk, zaczerwienienie) był wyższy w grupie Infanrix hexa + PCV10.
- Częstość występowania ogólnych NOP (ogółem 3. stopnia oraz poszczególnych) był nieznacznie wyższy w grupie Infanrix hexa + PCV10 (najczęściej gorączka i drażliwość).
- W obu grupach uzyskano bardzo wysoki odsetek pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń lekarskich - compliance (97% vs 100%). Przy czym obliczony metodą Peto iloraz szans wykazuje wyższość na korzyść grupy Infanrix hexa.

Podsumowując, profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji (Synflorix) lub bez, jest zbliżony.

Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką 13-walentną p/pneumokokom (Prevenar 13)

Zidentyfikowano 3 badania RCT (typ *double blind*), w których jednym z ramion była grupa Infanrix hexa + Prevenar 13: Kieninger 2010 (z publikacją Gimenez-Sanchez 2011), Prymula 2017 (z publikacją Carmona Martinez 2019 opisującą dodatkowe wyniki z ośrodków z Hiszpanii), Vesikari 2017a. Populacja uwzględniona w badaniach to: zdrowe dzieci w wieku 56-112 dni (Kieninger 2010), 6-14 i 6-12 tygodni (Prymula 2017 i Carmona Martinez 2019), 60-90 dni (Vesikari 2017a). Czas obserwacji w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa wynosił 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego i uzupełniającego.

Skuteczność immunologiczna (immunogenność):

- Oceniany w badaniach wskaźnik seroprotekcji jak i odpowiedź na szczepienie, w analizowanej grupie terapeutycznej Infanrix hexa + Prevenar 13 osiągnął wysoki poziom.
- Po pełnym cyklu szczepienia pierwotnego uzyskano całkowity ochronny poziom (100%) dla antygenów: błonica (Prymula 2017, Vesikari 2017a), tężec (Prymula 2017, Vesikari 2017a), polio typ 1, 2, 3 (Prymula 2017), krztusiec anty-PT (Vesikari 2017a) i anty-FHA (Prymula 2017, Vesikari 2017a) oraz anty-PRN (Prymula 2017, Vesikari 2017a). W przypadku pozostałych antygenów wskaźnik seroprotekcji wynosił powyżej 90% dla antygenów: anty-HBs (Kieninger 2010, Prymula 2017, Vesikari 2017a), anty-PRP (Prymula 2017), polio typ 1, 2, 3 (Vesikari 2017a), krztusiec anty-PT (Prymula 2017) oraz dla antygenów błonica (Kieninger 2010) oraz anty-PRP (Kieninger 2010, Vesikari 2017a) prawie 90%. Tymczasem oceniania jedynie w badaniu Vesikari 2017a odpowiedź szczepionkowa na antygeny krztusca (anty-PT, anty-FHA, anty-PRN) uzyskała poziom powyżej 90%.
- Po szczepieniu uzupełniającym uzyskano całkowity ochronny poziom (100%) dla antygenów: błonica (Kieninger 2010, Prymula 2017, Vesikari 2017a I i II), tężec (Kieninger 2010, Prymula 2017, Vesikari 2017a I i II), anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ (Kieninger 2010, Vesikari 2017a I), anty-HBs (Vesikari 2017a II), polio typ 1 (Prymula 2017, Vesikari 2017a I), polio typ 2 (Kieninger 2010, Prymula 2017, Vesikari 2017a I i II), polio typ 3 (Prymula 2017, Vesikari 2017a II), krztusiec anty-PT, anty-FHA oraz anty-PRN (Kieninger 2010, Prymula 2017, Vesikari 2017a). W odniesieniu do pozostałych antygenów wskaźnik seroprotekcji wynosił powyżej 90% dla antygenów: anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ (Kieninger 2010), anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ (Prymula 2017, Vesikari 2017a II), anty-HBs (Kieninger 2010, Prymula 2017, Vesikari 2017a II), polio typ 3 (Vesikari 2017a I).

Bezpieczeństwo:

- W ocenianych grupach koadministracji szczepionki Infanrix hexa + Prevenar 13 (Kieninger 2010, Prymula 2017/Carmona Martinez 2019, Vesikari 2017a) nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Nie odnotowano rezygnacji związanych z wystąpieniem niepożądanych odczynów poszczepiennych.
- W badaniu Kieninger 2010 w grupie Infanrix hexa + Prevenar 13 nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE) związanego z przyjętą immunizacją, zarówno w fazie początkowej jak i po przyjęciu dawki uzupełniającej. W próbie Prymula 2017 tylko 1 przypadek poważnego zdarzenia niepożądanego (na 426 dzieci), niezwiązanego przyczynowo z przyjętym szczepieniem (oparzenie termalne), który nie ustąpił z końcem obserwacji klinicznej. W badaniu Vesikari 2017a odnotowano ciężkie NOP u 4 dzieci (1,7%), nie zostały one jednak uznane za związane z przeprowadzonym szczepieniem.
- W Prymula 2017/Carmona Martinez 2019 po immunizacji pierwotnej Infanrix hexa + Prevenar 13 najczęściej odnotowywanym objawem miejscowym było zaczerwienienie (33,9% do 35% dawek), natomiast miejscowym w stopniu 3. obrzęk i ból (>2%). Po fazie uzupełniającej najczęściej raportowo ból (>45% dawek), oraz w stopniu 3. obrzęk (6,3%). W badaniu Vesikari 2017a ból w miejscu podania należał do najczęściej zgłaszanych miejscowych NOP, natomiast spośród NOP 3. stopnia obrzęk.
- W badaniu Kieninger 2010 u 20,2%, 28,3%, 20,8% dzieci po dawce 1., 2., i 3., oraz u 32,1% dzieci po dawce uzupełniającej podano leki przeciwgorączkowe w celu opanowania objawów chorobowych. W badaniu Vesikari 2017a gorączka 3. stopnia. po podaniu 3 dawek dotyczyła niecałych 2% przypadków. W badaniu Prymula 2017 nie odnotowano wystąpienia gorączki 3. stopnia.
- Spośród ogólnych NOP (Vesikari 2017a) to drażliwość występowała najczęściej, analogicznie w stopniu 3. (<2%). Wśród najczęstszych miejscowych NOP (Prymula 2017/Carmona Martinez 2019) znalazły się drażliwość (po 3 dawkach >53%) i senność (<45%). Wśród ogólnych NOP w stopniu 3. najczęściej wskazywano drażliwość (po 3 dawkach 3% oraz po dawce uzupełniającej <6%).
- W badaniu Prymula 2017/Carmona Martinez 2019 niespodziewane NOP dotyczyły około 20% (w tym kilka zdarzeń 3. stopnia). Jako związane ze szczepieniem określono po 1 przypadku w fazie początkowej oraz uzupełniającej. Interwencji medycznej wymagało prawie 15% przypadków w fazie początkowej oraz 20% w fazie uzupełniającej (Prymula 2017). W badaniu Vesikari 2017a niespodziewane NOP (faza pierwotna) dotyczyły >65%, a niespodziewanych NOP 3. stopnia <7% dzieci. Jako związane ze szczepieniem określono NOP u 23%. W fazie uzupełniającej wskazano, że niespodziewane NOP odnotowano u >50% dzieci.

Nie ma wyraźnych podstaw, aby sądzić, że profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji (Prevenar 13) będzie odbiegał od profilu bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa podawanej samodzielnie.

Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionkami przeciwko meningokokom

Przedmiotem zidentyfikowanych randomizowanych badań Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007, Wysocki 2010 była ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką meningokokową - Meningitec (MenC-CRM) (Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007, Wysocki 2010), NeisVac-C (MenC-TT) (Tejedor 2006, Schmitt 2007). Czas obserwacji w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa wynosił 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego i uzupełniającego.

Skuteczność immunologiczna (immunogenność):

- Zarówno wskaźniki seroprotekcji jak i odpowiedzi na szczepienie, w analizowanych grupach osiągnęły wysoki poziom. Po cyklu szczepienia pierwotnego w grupie Infanrix hexa + MEC uzyskano całkowity ochronny poziom (100%) dla antygenów: błonicy (≥0,1 IU/ml), tężec, polio typ 1 i typ 2 (Tejedor 2004, Tejedor 2006), polio typ 3 (Tejedor 2006 i Schmitt 2007), krztusiec anty-PT (Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007) i anty-FHA (Tejedor 2006 i Schmitt 2007) oraz anty-PRN (Tejedor 2004 i Tejedor 2006). W przypadku pozostałych antygenów wskaźnik seroprotekcji i odpowiedzi na szczepienie wynosił powyżej 90%.

Bezpieczeństwo:

- W analizowanych badaniach nie odnotowano przypadków zgonów w okresie szczepienia pierwotnego. Ponadto żaden z pacjentów nie wypadł z badania z powodu ciężkich NOP.

- Obserwowane w badaniach ciężkie NOP dotyczyły na ogół około 2% przypadków, i nie określano ich jako związane z zastosowaną immunizacją.
- Najczęstszym miejscowym NOP było zaczerwienienie w miejscu podania, oraz obrzęk. W analizowanych badaniach miejscowe NOP w 3. stopniu nasilenia występowały u mniej niż 3% zaszczepionych dzieci.
- Najczęściej odnotowywanym spośród ogólnych odczynów poszczepiennych u dzieci była drażliwość (około 30% przyjętych dawek), a w dalszej kolejności senność oraz utrata apetytu. Występowanie ogólnych NOP w 3. stopniu nasilenia było znikome. Objaw w postaci wysokiej gorączki $>40^{\circ}\text{C}$ występował w znikomej liczbie przypadków (<1%).

Nie ma wyraźnych podstaw, aby sądzić, że profil bezpieczeństwa szczepionki *Infanrix hexa* podawanej w koadministracji (*NeisVac-C*, *Meningitec*) będzie odbiegał od profilu bezpieczeństwa szczepionki *Infanrix hexa* podawanej samodzielnie.

Infanrix hexa podawanej w koadministracji ze szczepionkami p/pneumo- i meningokokom

Odnaleziono 5 badań klinicznych, w schemacie grup równoległych (*Wysocki 2009* z publikacją *Chevallier 2009* oraz publikacją *Knuf 2009*, *Gimenez-Sanchez 2011*, *Martinon-Torres 2012*, *Poellabauer 2013*, *Merino-Arribas 2017* z publikacją *Merino-Arribas 2018*), których celem była ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa stosowania *Infanrix hexa* w koadministracji ze szczepionką meningokokową – *Meningitec* (*MenC-CRM*) (*Wysocki 2009*, *Gimenez-Sanchez 2011*), *NeisVac-C* (*MenC-TT*) (*Wysocki 2009*, *Martinon-Torres 2012*, *Poellabauer 2013*, *Merino-Arribas 2017*) lub *Nimenrix* (*ACWY-TT*) (*Merino-Arribas 2017*) oraz w skojarzeniu ze szczepionką pneumokokową *Synflorix* (*PHiD-CV*; *PCV10*) (*Wysocki 2009*, *Merino-Arribas 2017*) lub *Prevenar13* (*PCV13*) (*Gimenez Sanchez 2011*, *Martinon-Torres 2012*, *Poellabauer 2013*). Czas obserwacji w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa wynosił 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego i uzupełniającego, oraz dodatkowo w badaniu *Merino-Arribas 2017* dla oceny występowania SAEs *follow-up* wydłużono do 6 miesięcy.

Skuteczność immunologiczna (immunogenność):

- Oceniany w badaniach wskaźnik seroprotekcji jak i odpowiedź na szczepienie, w analizowanych grupach osiągnęły bardzo wysoki poziom wynoszący 100%.
- W grupach *Infanrix hexa* w koadministracji, po cyklu szczepienia pierwotnego uzyskano całkowity ochronny poziom (100%) dla antygenów: błonica, tężec (*Merino-Arribas 2017* - *Synflorix* + *Nimenrix* / *NeisVac-C*; *Wysocki 2009* - *Synflorix* + *Meningitec* / *NeisVac-C*), anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ (*Merino-Arribas 2017* - *Synflorix* + *Nimenrix* / *NeisVac-C*), anty-HBs (*Merino-Arribas 2017* - *Synflorix* + *Nimenrix_2*; *Wysocki 2009* - *Synflorix* + *Meningitec*; *Wysocki 2009* - kohorta polska - *Synflorix* + *Meningitec* / *NeisVac-C*), polio typ 1 (*Merino-Arribas 2017* - *Synflorix* + *Nimenrix_3* / *Nimenrix_2*; *Gimenez-Sanchez 2011* - *Prevenar 13* + *Meningitec*; *Wysocki 2009* - *Synflorix* + *Meningitec* / *NeisVac-C*), polio typ 2 (*Merino-Arribas 2017* - *Synflorix* + *Nimenrix_3*; *Gimenez-Sanchez 2011* - *Prevenar 13* + *Meningitec*; *Wysocki 2009* - *Synflorix* + *Meningitec* / *NeisVac-C*), polio typ 3 (*Merino-Arribas 2017* - *Synflorix* + *Nimenrix*; *Gimenez-Sanchez 2011* - *Prevenar 13* + *Meningitec*; *Wysocki 2009* - *Synflorix* + *Meningitec* / *NeisVac-C*), anty-PT oraz anty-FHA (*Merino-Arribas 2017* - *Synflorix* + *Nimenrix* / *NeisVac-C*; *Wysocki 2009* - *Synflorix* + *Meningitec* / *NeisVac-C*; *Gimenez-Sanchez 2011* - *Prevenar 13* + *Meningitec*), anty-PRN (*Merino-Arribas 2017* - *Synflorix* + *Nimenrix* / *NeisVac-C*; *Wysocki 2009* - *Synflorix* + *Meningitec*; *Gimenez-Sanchez 2011* - *Prevenar 13* + *Meningitec*). W przypadku pozostałych antygenów wskaźnik seroprotekcji w grupach koadministracji *Infanrix hexa* wynosił powyżej 90% dla antygenów: błonica oraz tężec (*Martinon-Torres 2012* - *Prevenar 13* + *NeisVac-C*; *Gimenez-Sanchez 2011* - *Prevenar 13* + *Meningitec*), anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ (*Merino-Arribas 2017* - grupa *Synflorix* + *NeisVac-C*; *Gimenez-Sanchez 2011* - *Prevenar 13* + *Meningitec*; *Wysocki 2009* - *Synflorix* + *Meningitec*), polio typ 1 i typ 3 (*Merino-Arribas 2017* - grupa *Synflorix* + *NeisVac-C*), polio typ 2 (*Merino-Arribas 2017* - grupa *Synflorix* + *Nimenrix_2* / *NeisVac-C*), anty-PRN oraz anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ (*Wysocki 2009* - *Synflorix* + *NeisVac-C*) oraz nieco poniżej 90% w przypadku anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ (*Gimenez-Sanchez 2011* - *Prevenar 13* + *Meningitec*, *Wysocki 2009* - *Synflorix* + *Meningitec*).
- Odpowiedź szczepionkowa (antygeny krztuśca - anty-PT, anty-FHA, anty-PRN) w badaniu *Merino-Arribas 2017* uzyskała poziom powyżej 90% dla grup *Infanrix hexa* + *Synflorix* + *Nimenrix_2* oraz *Infanrix hexa* + *Synflorix* + *Nimenrix_3*, a w grupie *Infanrix hexa* + *Synflorix* + *NeisVac-C* poziom ochrony zawierał się w przedziale 80-90%.
- Oceniany w badaniach wskaźnik seroprotekcji jak i odpowiedź na szczepienie, w fazie uzupełniającej immunizacji osiągnęły wysoki poziom. W 3 grupach badania *Merino-Arribas 2017* (*Infanrix hexa* + *Synflorix* + *Nimenrix_3* / *Nimenrix_2* / *NeisVac-C*), po szczepieniu uzupełniającym uzyskano całkowity ochronny poziom (100%) dla wszystkich

ocenianych antygenów (anty-błonicy, anty-tężec, anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$, anty-HBs, anty-polio typ 1, 2, 3, anty-PT, anty-FHA, anty-PRN), z wyjątkiem 97,9% w grupie Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3 dla anty-HBs.

- Odpowiedź szczepionkowa (antygeny krztuśca - anty-PT, anty-FHA, anty-PRN) w badaniu Merino-Arribas 2017 uzyskała poziom powyżej 90% dla grup Synflorix + Nimenrix_3 / Nimenrix_2 / NeisVac-C.

Ocena bezpieczeństwa:

- W badaniach koadministracji Infanrix hexa ze szczepionkami meningokokowymi (Meningitec, NeisVac-C, Nimenrix) oraz pneumokokowymi (Synflorix, Prevenar 13) nie wskazano na żaden przypadek zgonu. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) nie stanowiło podstawy rezygnacji w większości badań. W próbie Merino-Arribas 2017 na skutek NOP zrezygnowano w grupie Nimenrix (3 dawki) + Synflorix + Infanrix hexa 2 pacjentów oraz 1 z powodu ciężkich NOP (SAE). W grupie NeisVac-C + Synflorix + Infanrix hexa z powodu NOP przerwano immunizację u 1 dziecka. Zaobserwowane zdarzenia niepożądane nie zostały ocenione przez badaczy, jako związane z przeprowadzoną immunizacją.
- NOP o charakterze ciężkim dotyczyły około 10% dzieci (Merino-Arribas 2017). Odnotowano 1 ciężki NOP (epilepsja w 7. dniu po 3 dawce w grupie Nimenrix_3) prawdopodobnie związany z immunizacją.
- Wśród najczęstszych objawów miejscowych występowały zaczerwienienie w miejscu podania (Merino-Arribas 2017 objawy miejscowe 3. stopnia dotyczyły nie więcej niż 5,1% dawek Infanrix hexa). Spodziewane miejscowe NOP obserwowano w pierwszych 4 dniach od podania.
- W badaniach odnotowano nieliczne przypadki (<2,0%) wystąpienia poważnej gorączki (> 40°C pomiar *per rectum*). Spośród raportowanych NOP o charakterze ogólnym najczęściej odnotowywano drażliwość (w stopniu 3. dotyczyła 5-10% pacjentów) oraz senność. Niespodziewane NOP, w stopniu 3. dotyczyły <5% dzieci (m.in. zapalenie żołądka i jelit oraz zakażenie górnych dróg oddechowych).

Nie ma wyraźnych podstaw, aby sądzić, że profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji ze szczepionkami meningokokowymi (NeisVac-C, Meningitec, Nimenrix) oraz pneumokokowymi (Synflorix, Prevenar 13) będzie odbiegał od profilu bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa podawanej samodzielnie.

Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionkami p/ pneumokokom i/lub rotawirusom

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 2 prospektywne, otwarte badania z randomizacją II (Szenborn 2013 [80]) i III fazy (Klein 2019 [40]). Celem badań była ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) w koadministracji z 10-walentną szczepionką pneumokokową PCV10 (Synflorix; Szenborn 2013) lub 13-walentną (Prevenar 13; Klein 2019) oraz doustną szczepionką przeciw rotawirusom RV (Rotarix; Szenborn 2013, Klein 2019). Wskazane preparaty są zarejestrowane i dostępne w Polsce. Czas obserwacji w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa wynosił 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego (Szenborn 2013, Klein 2019).

Dodatkowo, w części dotyczącej bezpośredniego porównania Infanrix hexa vs Hexacima przedstawiono wyniki badania RCT Prymula 2018, gdzie porównywane schematy terapeutyczne były podawane w koadministracji tj. ze szczepionką przeciwko pneumokokom (Prevenar 13, PCV13) oraz rotawirusom (RotaTeq).

Skuteczność immunologiczna (immunogenność):

- W ocenianym schemacie terapeutycznym Infanrix hexa + Synflorix/Prevenar 13 + Rotarix/RotaTeq zarówno wskaźnik seroprotekcji jak i odpowiedzi na szczepienie, w analizowanych grupach osiągnęły wysoki poziom. Wszystkie dzieci osiągnęły poziom seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie na poziomie 100% w przypadku poziomu antygenów tężca, błonicy, krztuśca (Szenborn 2013, Klein 2019) oraz polio (Klein 2019) i WZW typu B (Klein 2019). Zastosowanie szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionkami Synflorix/Prevenar 13 oraz Rotarix, nie wpłynęło na poziom odpowiedzi immunologicznej szczepionki Infanrix hexa.

Bezpieczeństwo:

- Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły w czasie fazy szczepienia pierwotnego u 4 (Szenborn 2013), 7 (Klein 2019) oraz 9 niemowląt/dzieci. Wszystkie SAEs, które wystąpiły w badaniu ustąpiły bez żadnych powikłań. Nie odnotowano żadnych przypadków zgonu.

- Większość spodziewanych NOP wystąpiła w ciągu 4 dni po podaniu szczepionki. Najczęściej występującym spodziewanym miejscowym NOP było zaczerwienienie w miejscu iniekcji (Szenborn 2013, Klein 2019), ból (Klein 2019), natomiast w stopniu 3. obrzęk (około 30% - Szenborn 2013). Wśród ogólnych spodziewanych NOP najczęściej odnotowywano drażliwość, która w 3. stopniu nasilenia wystąpiła po około 8% podanych dawek (Szenborn 2013).
- Do 60% (Klein 2019) dzieci doświadczyło niespodziewanych NOP, przy czym tylko 6,7% było 3 stopnia nasilenia (Klein 2019). Najczęściej zgłaszano zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel i gorączkę (Klein 2019). Odsetek dawek, po których wystąpiły niespodziewane NOP zarówno ogółem, jak i w 3. stopniu nasilenia był niski i wynosił poniżej 3% (Szenborn 2013). Istotnym jest, że odsetki dzieci, u których odnotowano wystąpienia niespodziewanych NOP związanych z zastosowanym szczepieniem były niskie w czasie trwania całego badania wynoszące 12,3% (Klein 2019).

Nie ma wyraźnych podstaw, aby sądzić, że profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji ze szczepionką pneumokokową (Synflorix/Prevenar 13) oraz doustną szczepionką przeciw rotawirusom (Rotarix) będzie odbiegał od profilu bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa podawanej samodzielnie.

Wnioski

Wyniki dostępnych randomizowanych badań klinicznych wykazały, że Infanrix hexa podawany w schemacie dawkowania 3+1, w koadministracji z dostępnymi na polskim rynku szczepionkami pneumokokowymi (Synflorix, Prevenar 13) oraz meningokokowymi (Meningitec, NeisVac-C, Nimenrix), prowadzi do uzyskania wysokiego odsetka dzieci, u których uzyskano stężenie ochronnych swoistych przeciwciał (seroprotekcję). Profil bezpieczeństwa (obserwowanych niepożądanych odczynów poszczepiennych) szczepionki Infanrix hexa w podawanej w koadministracji lub bez niej jest zbliżony. Dostępne dowody naukowe wspierają koncepcję immunizacji pediatrycznej z wykorzystaniem szczepionek wysokoskojarzonych, które z powodzeniem mogą być stosowane w koadministracji ze szczepionkami pneumokokowym, meningokokowymi i rotawirusowymi.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa z ChPL dla szczepionki Infanrix hexa^[13]

- W badaniach klinicznych u dzieci otrzymujących szczepionkę Infanrix hexa najczęściej odnotowywano: utratę apetytu, senność, nietypowy płacz, drażliwość, niepokój, gorączkę >38,5°C, zlokalizowany obrzęk w miejscu podania (≤50 mm), zmęczenie, ból, zaczerwienienie. Ponadto, często obserwowano: nerwowość, biegunkę, wymioty, gorączkę >39,5°C, reakcje w miejscu podania, w tym stwardnienie, oraz obrzęk w miejscu podania (> 50 mm).
- Dane z badań klinicznych wskazują na podobną częstość występowania gorączki, w przypadku, gdy szczepionka Infanrix hexa podawana była równocześnie z innymi szczepionkami przeciw pneumokokom.
- Po wprowadzeniu szczepionki do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia drgawek (z gorączką lub bez) oraz epizody hipotoniczno – hiporeaktywnego (HHE) w grupach, w których podawano szczepionkę Infanrix hexa ze szczepionką Prevenar 13 w porównaniu do grup, w których podawano jedynie szczepionkę Infanrix hexa.
- U części zaszczepionych dzieci, które otrzymały dawkę uzupełniającą szczepionki Infanrix hexa równocześnie ze szczepionką przeciw odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej (MMRV), obserwowano wyższą gorączkę w porównaniu do dzieci, które otrzymały wyłącznie szczepionkę MMRV.
- Profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa był podobny niezależnie od zaszczepienia/braku zaszczepienia matek szczepionką dTpa podczas ciąży.
- U niemowląt urodzonych przedwcześnie stwierdzono podobną częstość występowania działań niepożądanych, podobnie jak u niemowląt urodzonych w terminie.

Profil bezpieczeństwa na podstawie FDA, EMA, URPLiPB

- W wyniku przeszukania stron FDA, EMA oraz URPLiPB odnaleziono komunikat na stronie URPLiPB skierowany do fachowych pracowników służby zdrowia dotyczący informacji o wycieku ampułko-strzykawek stosowanych w szczepionkach firmy GSK m.in. szczepionki Infanrix hexa. Nie zidentyfikowano zgłoszeń potwierdzających, że wyciek spowodował nieskuteczność szczepienia lub stał się przyczyną obaw o bezpieczeństwo pacjenta.

Profil bezpieczeństwa na podstawie nierandomizowanych badań klinicznych

Zidentyfikowano 4 badania (Lackmann 2004 [43], Kemmeren 2017 [36], Lin 2012 [45], Puente 2020 [69]) oceniające bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa stosowanej we wnioskowanej populacji pacjentów, w tym również podawanej w koadministracji ze szczepionką PCV 10 i/lub RIX4414HRV (Kemmeren 2017 [36], Lin 2012 [45]).

- Wyniki przedstawione w postmarketingowym badaniu Lackmann 2004 wskazują, iż podanie Infanrix hexa nie wiąże się z wystąpieniem poważniejszych komplikacji. Autorzy badania nie odnotowali przypadków komplikacji po podaniu szczepionki Infanrix hexa. U 7/687 szczepionych (0,46%) doszło do wystąpienia miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych o charakterze łagodnym takich jak: obrzęk, rumień oraz wrażliwość.
- W badaniach Kemmeren 2017 oraz Lin 2012 najczęściej występującym miejscowym NOP był ból w miejscu podania oraz zaczerwienienie. Wśród ogólnych NOP najczęściej zgłaszano niepoohamowany płacz, drażliwość, zaburzenia snu oraz gorączkę. W badaniu Lin 2012 podano informacje, iż nie odnotowano przypadków temperatury $\geq 40^{\circ}\text{C}$ (stopień 3), a pozostałe AEs o poważnym nasileniu (stopień 3) wystąpiły u poniżej u 7% dzieci. Należy podkreślić, że w badaniu Kemmeren 2017 rejestrowane AEs ogółem i związane z odczynem poszczepiennym po podaniu szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką Synflorix, nie różniły się od AEs zgłaszanych podczas szczepienia wyłącznie ocenianą szczepionką.
- Ponadto, w badaniu Lin 2012 odnotowano poważne zdarzenia niepożądane u 15 dzieci, jednak żadne nie zostało uznane za mogące mieć związek ze szczepieniem. Nie odnotowano także przypadków zgonów.
- Dane dotyczące bezpieczeństwa na podstawie post-marketingowego badania Puente 2020 (uwzględniającego wyniki pochodzące z centralnej bazy GSK dot. spontanicznych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych) potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa w oparciu o 17 lat doświadczeń stosowania immunizacji z użyciem szczepionki Infanrix hexa. Od 23 lutego 2000 r. do 22 października 2017 r. do bazy GSK wpłynęło łącznie 31 892 spontanicznych zgłoszeń AE związanych z zastosowaniem szczepionki Infanrix hexa, z czego 8 838 zgłoszeń (27,7%) uznano za ciężkie AEs. Rzeczywista praktyka kliniczna w dalszym ciągu wskazuje na pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla szczepionki 6w1 (Infanrix hexa) w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b.

Profil bezpieczeństwa na podstawie case report/case series

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 5 publikacji typu case report (Gorczyca 2014 [26], Sonczyk-Zapała 2013 [78], Heininger 2016 [29], Mantadakis 2010 [46], Agier 2019 [3]) oraz dwa badania typu case series (Vigo 2017 [93], Kieast 2008 [37]).

- W publikacji Gorczyca 2014 [26] u 2,5 msc chłopca, urodzonego w 40 tyg. ciąży, rozwinęła się ciężka polineuropatia sensomotoryczna 2 tygodnie po pierwszej immunizacji za pomocą rutynowo stosowanej szczepionki Infanrix hexa. Testy diagnostyczne potwierdziły korelację pomiędzy szczepieniem, a rzadkim neurologicznym zdarzeniem niepożądany. Dzięki intensywnej fizjoterapii niemowlę osiągnęło całkowite wyleczenie.
- W publikacji Heininger 2016 [29] opisano przypadek 5-letniego chłopca, u którego w wieku 37 miesięcy życia wystąpił kaszel, zdiagnozowany jako PCR (ang. *Pertussis caused by Bordetella pertussis infection*), czyli krztusiec wywołany zakażeniem *Bordetella pertussis* oraz powtórny, długotrwały epizod kaszlu wywołany przez parapertussis B. Autorzy publikacji wskazują, że jest to pierwszy taki przypadek, w którym u prawidłowo zaszczepionego dziecka (ocenianą szczepionką) odnotowano wystąpienie choroby (tj. krztuśca), na którą pacjent miał być uodporniony. A zatem, ani szczepionka, ani przebycie choroby krztuśca nie zapewniają 100% odporności na wystąpienie kolejnych epizodów krztuśca.
- W publikacji Sonczyk-Zapała 2013 przedstawiono przypadek noworodka urodzonego przedwcześnie, u którego po zaszczepieniu Infanrix hexa wystąpił bardzo duży odczyn poszczepienny z równoczesnym ujawnieniem się objawów

posocznicy o etiologii *Staphylococcus epidermidis*. Obserwowany obrzęk został uznany za wyjątkowo silny niepożądaną odczyn poszczepienny. Natomiast przyczyna obserwowanej infekcji wtórnej (zakażenia) nie została wyjaśniona. Pozostałe szczepienia przebiegły bez powikłań. Dziecko wypisano do domu w 83. dobie życia, w 40. tygodniu wieku korygowanego w stanie ogólnym dobrym.

- W opracowaniu *Vigo 2017* [93] opisano 12 przypadków wystąpienia epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych (HHE) zgłoszonych do *Center for Pediatric Sleep Medicine and Sudden Death Syndrome* we Włoszech. U większości przypadków powyższe epizody ustąpiły po około 5 minutach. Żadne niemowlę nie zmarło podczas epizodu, ani w okresie follow-up, u żadnego także nie rozwinęła się choroba neurologiczna po kolejnych szczepieniach.
- Retrospektywne badanie *Kivast 2008* typu *case-series* przedstawia opis 7 przypadków dzieci (średni wiek: 9,8 miesiąca), u których po szczepieniu domięśniowym wystąpił zespół Nicolaua (ang. *Nicolau syndrome*, NIS). Spośród 7 analizowanych dzieci, u 5 z nich podano szczepionkę *Infanrix hexa*. Autorzy badania wskazują, że z uwagi na dużą liczbę obowiązkowych szczepień w okresie niemowlęcym, dzieci są narażone na większe ryzyko wystąpienia NIS, podobnie jak pacjenci z dolegliwościami bólowymi, czy reumatologicznymi. Aktualnie, w przypadku braku badań prospektywnych, pełna ocena ryzyka wystąpienia zespołu Nicolaua nie jest możliwa.
- Ponadto, dane z badania *Mantadakis 2010* [46] zwracają uwagę, iż szczepionki skojarzone zawierające m.in. antygen wirusowego zapalenia wątroby typu B mogą powodować przejściowe HBsAg (+). Lekarze powinni być świadomi tego typu ryzyka, aby nie dopuścić do postawienia błędnej diagnozy w zakresie obecności ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby typu B.

Profil bezpieczeństwa szczepionki *Infanrix hexa* zaprezentowany w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa jest zbliżony z bezpieczeństwem przedstawionym w analizie głównej i ChPL.

Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy można stwierdzić, że szczepionka 6w1 *Infanrix hexa* w porównaniu ze szczepionkami 6w1 (*Hexacima*) oraz 5w1 (*Infanrix-IPV/Hib*, *Pentaxim*) wykazuje co najmniej zbliżoną immunogenność w zakresie analizowanych antygenów. Zastosowanie szczepionki *Infanrix hexa* zarówno w szczepieniu pierwotnym, jak i uzupełniającym skutkowało uzyskaniem wysokiej odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do wszystkich ocenianych antygenów tj. krztuśca, błonicy, tężca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, poliomyelitis i inwazyjnych zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ B. Szczepionka jest dobrze tolerowana, wiąże się z występowaniem typowych niepożądanych odczynów poszczepiennych (tj. miejscowych i ogólnych), głównie o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasilenia.

Szczepionka *Infanrix hexa* również u dzieci urodzonych przedwcześnie i/lub o niskiej masie urodzeniowej wykazała wysoką seroprotekcję niezależnie od analizowanych antygenów szczepionki, a ocena profilu bezpieczeństwa wskazuje, że oceniana szczepionka jest dobrze tolerowana z niską częstością występowania ciężkich NOP. Należy dodatkowo zauważyć, iż zgodnie z ChPL szczepionki *Infanrix hexa* oraz zidentyfikowanymi badaniami oceniana interwencja ma udowodnioną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa u noworodków urodzonych przedwcześnie, po co najmniej 24. tyg. ciąży. Natomiast szczepionkę *Hexacima* (zgodnie z ChPL⁴) można stosować dopiero u noworodków urodzonych po co najmniej 28. tyg. ciąży.

Przedstawione dowody naukowe dot. skuteczności immunologicznej i bezpieczeństwa szczepionki *Infanrix hexa* podawanej w koadministracji ze szczepionkami przeciwko pneumokokom, rotawirusom oraz meningokokom świadczą, że oceniana interwencja cechuje się zbliżoną skutecznością i profilem bezpieczeństwa, jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań eksperymentalnych dotyczących podawania szczepionki *Infanrix hexa* bez koadministracji z innymi szczepionkami. Możemy zatem stwierdzić, iż szczepionka *Infanrix hexa* może być podawana razem z innymi szczepionkami bez wpływu na odpowiedź immunologiczną. Dodatkowo stosowanie koadministracji z udziałem ww. szczepień może wpływać pozytywnie na wskaźnik *compliance*. W badaniu *Huu 2013*, gdzie szczepionka *Infanrix hexa* podawano w koadministracji ze szczepionką PCV10 wyniósł on blisko 100% po cyklu szczepień pierwotnych. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami zagranicznych wytycznych klinicznych [54, 56, 57, 70, 74] standardem w zakresie immunizacji jest wykorzystanie szczepionek wysokoskojarzonych, w tym także ocenianej szczepionki *Infanrix hexa*.

⁴ Charakterystyka produktu leczniczego *Hexacima*.

Stosowanie szczepionek wysokoskojarzonych niesie za sobą bardzo wiele zalet. Po pierwsze redukowana jest liczba podawanych zastrzyków, co wiąże się jednocześnie ze zmniejszeniem liczby wizyt szczeniennych. Zmniejszenie liczby wizyt szczeniennych oraz redukcja liczby iniekcji pozwala na zmniejszenie bólu i stresu wśród niemowląt, dzieci i ich rodziców [81].

Wykorzystanie szczepionek wysokoskojarzonych wpływa na poziom wyszczepialności [23], usprawnia administrację szczepień oraz wpływa na zmniejszenie kosztów związanych z podawaniem szczepień (zmniejszenie liczby wizyt oraz zmniejszenie przestrzeni administracyjnej punktu szczepień związanej z przechowywaniem szczepionek). Ponadto, zastosowanie tego typu szczepionek pozwala na uodpornienie przeciwko wielu chorobom jednocześnie [49].

Dodatkowym argumentem za stosowaniem szczepionki *Infanrix hexa* jest jej skład, gdyż zawiera bezkomórkowy komponent krztuśca. Szczepionki bezkomórkowe rzadziej wywołują miejscowe i ogólne objawy niepożądane, przez co ich stosowanie jest bezpieczniejsze dla dzieci [98]. Ponadto, zawiera identyczną komponentę HBV co szczepionka *Engerix-B*, która ma udowodnioną skuteczność i długotrwałą pamięć immunologiczną [5, 23]. Oceniana interwencja na podstawie danych przedstawionych w ChPL ma także potwierdzone długotrwałe utrzymywanie się przeciwciał oraz pamięć immunologiczną wobec WZW B u dzieci w wieku od 4 do 15 lat [13]:

- W odniesieniu do WZW B, stężenia przeciwciał wskazujące na ochronną odpowiedź immunologiczną (≥ 10 mIU/ml) po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego i dawce uzupełniającej, utrzymywały się u $\geq 85\%$ badanych w wieku 4-5 lat, u $\geq 72\%$ badanych w wieku 7-8 lat, u $\geq 60\%$ badanych w wieku 12-13 lat oraz u 53,7% badanych w wieku 14-15 lat.
- Potwierdzono istnienie pamięci immunologicznej wobec WZW B u dzieci w wieku od 4 do 15 lat. Dzieci te otrzymały szczepionkę *Infanrix hexa* jako szczepienie pierwotne i dawkę uzupełniającą w okresie niemowlęcym. Po podaniu dodatkowej dawki monowalentnej szczepionki przeciw WZW typu B, u co najmniej 93% badanych obserwowano ochronną odpowiedź immunologiczną.

Należy dodatkowo podkreślić, że zgodnie z rejestracją (ChPL) *Infanrix hexa* ma potwierdzony profil bezpieczeństwa i skuteczność u dzieci do 36 miesięcy życia [13]. Stwarza to większą szansę na zakończenie podstawowego schematu szczepienia, nawet u dzieci z opóźnieniami w realizacji szczepień, co zdarza się częściej zwłaszcza w aktualnej sytuacji epidemiologicznej (pandemia COVID-19).

1. CEL OPRACOWANIA

Celem opracowania jest ocena skuteczności immunologicznej (immunogenności) i bezpieczeństwa stosowania wysokoskojarzonej szczepionki *Infanrix hexa* w schemacie 3 dawek pierwotnych oraz 1 dawki uzupełniającej, w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz zakażeń wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b w porównaniu do wysokoskojarzonych szczepionek dostępnych w Polsce: 6w1 (*Hexacima*) oraz 5w1 (*Infanrix-IPV/Hib* oraz *Pentaxim* podawanych w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B) stosowanych w ramach szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego.

Populacja docelowa uwzględniona w niniejszym raporcie to zdrowe niemowlęta i dzieci do drugiego roku życia, które zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem są objęte szczepieniami ochronnymi w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeń wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b. Uwzględniony przedział wiekowy wybranej populacji jest podyktowany okresem, w którym przewidziane jest podanie wszystkich dawek ocenianej szczepionki *Infanrix hexa* (tj. trzech dawek pierwotnych i jednej dawki uzupełniającej) zgodnie z zapisami ujętymi w ChPL [13]. Wybrana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla szczepionki *Infanrix hexa* [13]. Należy podkreślić, iż szczepionka *Infanrix hexa* zgodnie z zapisem ChPL [13] ma potwierdzoną skuteczność i bezpieczeństwo u dzieci w wieku do 36 miesięcy. Stwarza to większą szansę na zakończenie podstawowego schematu szczepienia, nawet u dzieci z opóźnieniami w realizacji szczepień, co w aktualnej sytuacji epidemiologicznej (pandemia COVID-19) może występować częściej. Dodatkowo, analizowaną populację będą stanowić niemowlęta/dzieci z grupy ryzyka tj. urodzone przedwcześnie i/lub z niską masą urodzeniową.

Na podstawie aktualnie obowiązujących polskich (PSO 2021 [66]) i zagranicznych programów szczepień ochronnych (kalendarzy immunizacji), raportu NIK z 2016 r. [53], opinii AOTMiT z 2020 r. [2] oraz [redacted] za adekwatne komparatory dla ocenianej szczepionki uznano inne szczepionki wysokoskojarzone (6w1 oraz 5w1) aktualnie dostępne w Polsce [89]: *Hexacima* oraz *Pentaxim* i *Infanrix-IPV+Hib* wraz z doszczepieniem HBV. Powyższy wybór spełnia kryteria formalno-prawne [72] oraz zalecenia wytycznych AOTMiT [1].

Dodatkowo, celem przedstawienia pełnej oceny efektywności klinicznej omawianej szczepionki przygotowany zostanie systematyczny przegląd badań z zastosowaniem szczepionki *Infanrix hexa* podawanej w koadministracji z dostępnymi aktualnie w Polsce szczepionkami przeciwko rotawirusom (*Rotarix*, *RotaTeq*), pneumokokom (*Synflorix*, *Prevenar 13*) i/lub meningokokom (*Meningitec*, *NeisVac – C*, *Nimenrix*) oraz w populacji z grup ryzyka tj. dzieci przedwcześnie urodzonych i/lub z niską masą urodzeniową.

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [30], wytycznych AOTMiT [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [72].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi AOTMiT [1] analizę problemu decyzyjnego (APD) zawierającą opis problemu zdrowotnego zaleca się przygotować w oddzielnym dokumencie. Wnioskodawca zgodnie z zaleceniami w wytycznych wraz z analizą kliniczną złożył w osobnym dokumencie APD [35]. Stosowane obecnie schematy immunizacji zidentyfikowano na podstawie analizy aktualnie obowiązującego Programu Szczepień Ochronnych (PSO 2021) oraz dostępnych zagranicznych schematów szczepień w populacji dzieci zdrowych do 3 roku życia.

2. METODYKA

2.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków (tzw. „minimalne wymagania”) [72, 90]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. Raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o finansowanie produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymogami AOTMiT prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

- Analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [30];
- Ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego prowadzonego na potrzeby raportu HTA analizę efektywności klinicznej przeprowadzono w następujących etapach:

- Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:
 - (P - *population*) populacji pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny;
 - (I - *intervention*) interwencji zdrowotnej (tj. procedury lub produktu leczniczego, z określeniem sposobu dawkowania i innych elementów definicyjnych technologii medycznej stanowiącej przedmiot procesu decyzyjnego);
 - (C - *comparison*) interwencji porównywanej, tzw. komparatora (tj. technologii, która w największym stopniu zostanie zastąpiona przez ocenianą interwencję – tzw. „aktualnej praktyki”);
 - (O - *outcomes*) efektów zdrowotnych, które będą stanowić przedmiot oceny (tj. wyników istotnych klinicznie - których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia);
 - (S - *study design*) typu badań, których metodyka umożliwiła uzyskanie wiarygodnych danych w zakresie efektywności klinicznej ocenianej interwencji (na najlepszą ocenę skuteczności interwencji pozwalają poprawnie zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją, natomiast w ocenie bezpieczeństwa istotny jest ponadto długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [35].

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - Sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - Konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - Przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - Systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.

- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
- Analiza jakościowa:
 - Narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu;
 - Wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*).
- Analiza ilościowa:
 - Ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych;
 - Wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora).
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [52].
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

Niniejsza analiza stanowi aktualizację analizy klinicznej dla szczepionki *Infanrix hexa* przeprowadzonej przez firmę NUEVO HTA oraz zakończonej 30 kwietnia 2019 r. (szczegółowe informacje dotyczące osób zaangażowanych w opracowanie pierwotnej wersji analizy przedstawiono na stronie 10).

2.2. Pytanie kliniczne

Celem raportu jest ocena efektywności eksperymentalnej (immunogenności i bezpieczeństwa) wysokoskojarzonej szczepionki *Infanrix hexa* (6w1) stosowanej w schemacie 3 dawek pierwotnych i jednej dawki uzupełniającej, w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniom wywołanym przez *haemophilus influenzae* typ B w porównaniu do wysokoskojarzonych szczepionek dostępnych w Polsce: 6w1 (*Hexacima*) oraz 5w1 (*Infanrix-IPV/Hib*, *Pentaxim*) podawanych w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B, stosowanych w ramach w szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego u zdrowych dzieci do 2. roku życia.

Dodatkowo, celem przedstawienia pełnej oceny efektywności klinicznej omawianej szczepionki przygotowany zostanie systematyczny przegląd badań z zastosowaniem szczepionki *Infanrix hexa* podawanej w koadministracji z dostępnymi aktualnie w Polsce szczepionkami przeciwko rotawirusom (*Rotari*, *RotaTeq*), pneumo- (*Synflorix*, *Prevenar 13*) i/lub meningokokom (*Meningitec*, *NeisVac – C*, *Nimenrix*) oraz w populacji z grup ryzyka tj. dzieci przedwcześnie urodzonych i/lub z niską masą urodzeniową.

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

2.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań z analizy dotyczące analizowanej interwencji – *Infanrix hexa* (DTPa-HBV-IPV/Hib) zgodnie ze schematem PICOS. Do analizy klinicznej zostały włączone badania spełniające kryteria PICOS, które zostały ustanowione *a priori* w protokole do przeglądu systematycznego.

Tabela 1 Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu dla analizowanej interwencji (PICOS)

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
Kryteria włączenia	<p>Populacja:</p> <p>Zdrowe niemowlęta i dzieci do 2. r.ż., które zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem są objęte szczepieniem ochronnym przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniom wywoływanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego.</p> <p>Dodatkowo, do raportu włączono populację dzieci z grupy ryzyka tj. dzieci urodzone przedwcześnie lub/i z niską masą urodzeniową).</p>	<p>Uwzględniony przedział wiekowy wybranej populacji jest podyktowany okresem, w którym przewidziane jest podanie wszystkich dawek ocenianej szczepionki <i>Infanrix hexa</i> (tj. trzech dawek pierwotnych i jednej dawki uzupełniającej) zgodnie z zapisami ujętymi w ChPL [13]**.</p> <p>Wybrana populacja jest zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym dla szczepionki <i>Infanrix hexa</i> [13].</p>
	<p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczepionka <i>Infanrix hexa</i> przeciwko błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta acelularna) (Pa), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA) (HBV), poliomyelitis (inaktywowana) (IPV) i przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib) skoniugowana (adsorbowana) w postaci proszku i zawiesiny do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego. <p>Oceniany schemat szczepienia pierwotnego składa się z trzech dawek (po 0,5 ml) oraz z jednej dawki szczepienia uzupełniającego, które powinny być podane zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczepionka <i>Infanrix hexa</i> podawana w koadministracji z dostępnymi w Polsce szczepionkami przeciwko rotawirusom (Rotarix, RotaTeq), pneumo- (Synflorix, Prevenar 13) i/lub meningokokom[®] (Meningitec, NeisVac-C, Nimenrix). 	<p>Schemat podawania ocenianej szczepionki jest zgodny z ChPL dla <i>Infanrix hexa</i> oraz rejestracją w Polsce.</p>
	<p>Komparator[±]:</p> <p>Szczepionki 5w1 (wraz z doszczepieniem HBV):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pentaxim[^]; • <i>Infanrix – IPV+Hib</i>; <p>Szczepionki 6w1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hexacima^{^^} 	<p>Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne, zalecenia wytycznych AOTMiT (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).</p>
	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odpowiedź immunologiczna (wskaźniki seroprotekcji i serokonwersji); 	<p>Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie celów immunizacji określonych w zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej.</p>

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
	<ul style="list-style-type: none"> Średnia geometryczna stężenia (ang. <i>geometric mean antibody concentration, GMC</i>) lub miana (ang. <i>geometric mean titer, GMT</i>) przeciwciał; Ocena dot. reaktogenności i bezpieczeństwa: zgony, utraty/ rezygnacje z badania, zdarzenia niepożądane (miejscowe oraz ogólne niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie odczyny poszczepienne, niespodziewane lub spodziewane odczyny poszczepienne, natychmiastowe odczyny poszczepienne). 	
	<p>Rodzaj badania (efektywność eksperymentalna):</p> <ul style="list-style-type: none"> Randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych†. W przypadku braku badań <i>head to head</i> możliwość przeprowadzenia analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną. <p><u>Do analizy włączano badania opublikowane w postaci pełnotekstowej.</u></p> <p>Efektywność praktyczna:</p> <p>Dane odnoszące się do efektywności praktycznej zostaną oparte na badaniach prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data, RWD; real world evidence, RWE</i>) oceniające szczepionkę Infanrix hexa podawaną w schemacie 3+1.</p> <p>Dodatkowa ocena bezpieczeństwa:</p> <p>W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dane z następujących źródeł: ChPL, informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB i FDA oraz badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające istotne informacje dla oceny bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa (np. opublikowane badania obserwacyjne/ interwencyjne bez grupy kontrolnej, <i>case report/case series</i>).</p>	<p>†W przypadku dodatkowej analizy oceniającej stosowanie szczepionki Infanrix w subpopulacji dzieci z grup ryzyka dopuszcza się włączenie badań prospektywnych badań klinicznych bez randomizacji.</p> <p>Z kolei dla badań, w których oceniana będzie immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji dopuszcza się przedstawienie wyników wyłączenie dla grupy stanowiącej przedmiot oceny tj.: Infanrix hexa + ww. koadministracja.</p>
	Filtry: Tak	Językowe: polski, angielski
Kryteria wykluczenia	<p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> Niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia. <p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> Inne niż wyżej wymieniona np.: nieadekwatne szczepienie skojarzone (np. z niezarejestrowaną lub niedostępną w Polsce szczepionką przeciwko WZW B, rotawirusom, pneumo- i meningokokom) lub podanie szczepionki w nieadekwatnym schemacie (np. 2+1, tzn. 2 dawki w ramach szczepienia pierwotnego i 1 jako szczepienie uzupełniające), brak przedstawionego schematu dawkowania, brak informacji pozwalających na jednoznaczne określenie jaką szczepionkę uwzględniono w badaniu, stosowanie nieadekwatnej szczepionki (innej niż Infanrix hexa). 	

Parametr	Efektywność kliniczna	Komentarz
	<p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Niezgodny z założeniami APD, inne niż wyżej wymienione; Punkty końcowe z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki; Nieadekwatny sposób przedstawienia danych (tj. uniemożliwiający ekstrakcję danych dla analizowanej populacji, brak wyników dot. immunogenności w odniesieniu do antygenów wchodzących w skład szczepionki Infanrix hexa). 	-
	<p>Komparator: niezgodny z kryteriami włączenia.</p>	-
	<p>Rodzaj badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> Opisy przypadków (<i>case study</i>)*; Opracowania pogładowe; Badania w postaci abstraktów i posterów konferencyjnych, listy, komentarze; Publikacje w języku innym niż predefiniowany. 	-

^A Inna nazwa handlowa szczepionki to Pentavac; ^{AA}Inne nazwy handlowe szczepionki to: Hexyon, Hexxim ^BNie dotyczy dodatkowej oceny bezpieczeństwa; [±] Dla wskazanych powyżej schematów, w których Infanrix hexa jest podawana w koadministracji, adekwatny (poszukiwany) komparator to Infanrix hexa +/- placebo; [#]W oparciu o informacje przedstawione na stronach: Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego, MZ i NFZ (szczegóły w APD [35]); ^{**} Należy podkreślić, iż szczepionka Infanrix hexa zgodnie z zapisem ChPL ma potwierdzoną skuteczność i bezpieczeństwo u dzieci w wieku do 36 miesięcy [13]. Stwarza to większą szansę na zakończenie podstawowego schematu szczepienia nawet u dzieci z opóźnieniami w realizacji szczepień, co zdarza się częściej zwłaszcza w aktualnej sytuacji epidemiologicznej (pandemia COVID-19).

Ponadto do analiz dodatkowych zostaną włączone dodatkowe badania/dane, niespełniające kryteriów włączenia do analizy głównej efektywności klinicznej:

- Przegląd badań wtórnych (Rozdział 3) opublikowane w postaci pełnotekstowej przeglądy systematycznej, spełniające kryteria PICO(S) w zakresie poszukiwanej populacji oraz analizowanej interwencji;
- Poszerzona analiza efektywności praktycznej dla szczepionki Infanrix hexa podawane w schemacie 3+1 (odnalezione na drodze systematycznego wyszukiwania dowodów naukowych dane z badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, badania obserwacyjne IV fazy);
- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - Profil bezpieczeństwa wg ChPL;
 - Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, udostępniane na stronach internetowych URPLWMIpB, EMA, FDA itp.;
 - Profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa na podstawie nierandomizowanych badań klinicznych oraz *case report/case series* – odnalezione na drodze systematycznego wyszukiwania dowodów naukowych, wykluczone z analizy głównej, w których oceniano profil bezpieczeństwa analizowanej interwencji, w celu zidentyfikowania rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta zdarzeń niepożądanych lub zdarzeń niepożądanych generujących wysokie koszty z punktu widzenia płatnika pojawiających się w długim horyzoncie czasowym.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, w tym bibliografię odnalezionych badań klinicznych.

2.4. Metody identyfikacji badań

2.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji oraz analizowanej interwencji, zgodnie z poniższymi kryteriami:

Kryteria włączenia:

- **Populacja:** zdrowe niemowlęta i dzieci, u których stosuje się szczepienie pierwotne i uzupełniające przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b, w tym subpopulacja dzieci urodzonych przedwcześnie lub/i z niską masą urodzeniową;
- **Interwencja:** sześciowalentna szczepionka *Infanrix hexa* skoniugowana (adsorobowana) w postaci proszku i zawiesiny do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań podawana w schemacie 3+1 (3 dawki szczepienia pierwotnego oraz 1 dawka szczepienia uzupełniającego) podawana samodzielnie lub w koadministracji ze szczepionkami przeciwko rotawirusom, pneumokokom i/lub meningokokom;
- **Komparator:** szczepionki 6w1 lub 5w1 dostępne w Polsce (Pentaxim i *Infanrix-IPV+Hib* oraz *Hexyon/Hexacima/Hexaxim*);
- **Punkty końcowe:** przeglądy systematyczne analizujące istotne punkty końcowe z zakresu skuteczności immunologicznej (wskaźniki seroprotekcji, serokonwersji, średnie geometryczne stężenia/miana przeciwciał) oraz reaktywności i bezpieczeństwa (zgony, utraty z badania, zdarzenia niepożądane: miejscowe oraz ogólne odczyny poszczepienne, ciężkie odczyny poszczepienne, niespodziewane, natychmiastowe odczyny poszczepienne).
- **Typ badania:** przegląd systematyczny, tj. spełniający 4 z 5 kryteriów Cook'a 1997⁵ (załącznik 20.7) [18].

Kryteria wyłączenia:

- **Publikacja:** niezgodna z powyższymi kryteriami włączenia;
- **Interwencja:** inna niż wyżej wymieniona;
- **Metodyka:** opracowania poglądowe, przeglądy niesystematyczne.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;

⁵ Konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączenia i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, poprawna ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań.

- EMBASE;
- Cochrane Library – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*.

Wyszukiwanie w bazie *Cochrane* zostało zawężone do następujących rodzajów doniesień w ramach biblioteki *Cochrane*:

- przeglądy systematyczne *Cochrane* (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*);
- inne przeglądy doniesień (*Database of Abstracts of Reviews of Effects, Other Reviews*).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach pierwotnej wersji raportu z 2019 r. przeprowadzono do dnia 03.04.2019 r. Wyszukiwanie artykułów w ramach aktualnej wersji raportu przeprowadzono do dnia 11.12.2020 r. W przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania publikacji w bazach Medline (przez PubMed), EMBASE oraz *Cochrane* zamieszczono w załącznikach: 20.1 (pierwotna wersja raportu) oraz 20.2 (aktualna wersja raportu).

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia.

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych). Dodatkowo, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych. Przeszukano też rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (). Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) odnaleziono 7 przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia. Odnalezione przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICO zostaną przedstawione w rozdziale 3: „Opublikowane przeglądy systematyczne”.

2.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

W celu identyfikacji wszystkich badań pierwotnych spełniających kryteria włączenia do przeglądu (wg definicji PICOS) skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano badań, których wyniki opublikowano, jak również badań niepublikowanych.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*) i Emtree (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- a) elektroniczne bazy danych:

- Medline przez PubMed;
- Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
- EMBASE;

b) rejestry badań klinicznych:

- <http://www.clinicaltrials.gov>
- <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Sprawdzono również doniesienia ze źródeł takich jak:

- Odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych;
- Czasopisma medyczne: *Journal of Vaccines & Vaccination*, *Vaccine*, *Szczepienia (Medycyna Praktyczna)*;
- Strony organizacji: Polskie Towarzystwo Wakcynologii, *Advisory Committee on Immunization Practices*, *World Health Organization (WHO)*, *American Academy of Family Physician*, *American College of Obstetricians and Gynaecologist*.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Selekcja badań pierwotnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (). Nie stwierdzono niezgodności pomiędzy analitykami na etapie selekcji pełnych tekstów publikacji.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach pierwotnej wersji raportu z 2019 r. przeprowadzono do dnia 03.04.2019 r. Wyszukiwanie artykułów w ramach aktualnej wersji raportu przeprowadzono do dnia 11.12.2020 r. W przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („present”).

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załącznikach: 20.1 (pierwotna wersja raportu) oraz 20.2 (aktualna wersja raportu).

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez 2 analityków (), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem osoby trzeciej na drodze konsensu ().

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, poszukiwanych punktów końcowych. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria

włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim oraz angielskim (wytyczne AOTMiT).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [52].

2.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań w toku i innych badań niepublikowanych, spełniających kryteria włączenia do analizy klinicznej, przeszukano rejestry badań klinicznych: rejestr *ClinicalTrials.gov* (www.clinicaltrials.gov) oraz rejestr *EU Clinical Trials Register* (www.clinicaltrialsregister.eu).

Wyszukiwania przeprowadzono według strategii ustalonej przez format baz danych. Zastosowano czułą strategię, wykorzystując nazwę handlową interwencji badanej oraz oznaczenie składu szczepionki. Do okna dialogowego wpisano słowa kluczowa: „*Infanrix hexa*” oraz „*DTPa-HBV-IPV/Hib*”. Wyszukiwania przeprowadzono do dn. 14.12.2020 r. (jest to aktualizacja pierwotnego wyszukiwania przeprowadzonego do dn. 01.04.2019 r.). Informacje dotyczące niniejszej strategii przedstawiono w załączniku 20.2.

W wyniku pierwotnego przeszukiwania rejestrów odnaleziono łącznie 194 rekordów. W bazie *ClinicalTrials.gov* zidentyfikowano łącznie 98 trafienia (w tym w bazie oznaczono 92 badań jako zakończone „*completed*”, 2 o statusie nieznanym, 2 aktywne (brak rekrutacji), 1 przerwane, 1 wycofane), a w rejestrze *EU Clinical Trials Register* odnotowano 96 rekordy (z czego w bazie oznaczono 62 badań jako zakończone, 2 przedwcześnie zakończone, 27 trwające). W ramach aktualizacji wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 38 rekordów: 31 badań w bazie *ClinicalTrials.gov* (27 badań zakończonych, 2 trwające z zakończonym procesem rekrutacji, 1 na etapie rekrutacji oraz 1 z nierozpoczętym procesem rekrutacji) oraz 7 trwających badań w rejestrze *EU Clinical Trials Register*.

W rejestrze badań klinicznych szukano zakończonych, trwających oraz planowanych badań RCT dla szczepionki *Infanrix hexa* podawanej w schemacie 3+1 w populacji ogólnej (tj. zdrowe dzieci) podawaną samodzielnie lub w koadministracji z innymi dostępnymi w Polsce szczepionkami przeciwko rotawirusom, pneumo- i/lub meningokokom. Szczegółowe omówienie badań nieopublikowanych przedstawiono w załączniku 20.4.

2.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowywano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji i metodyki badań pierwotnych. W dalszej kolejności w publikacjach naukowych poszukiwano wyników prezentowanych jako:

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;
- dane ilościowe:
 - dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy lub parametrów RR/OR;

- dla zmiennych ciągłych: wartości przeciętne (średnia) z miarami rozrzutu, wyjściowo i w okresie obserwacji, przeciętna zmiana (średnia) oraz dane dotyczące wielkości różnicy i istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami, różnice średnich zmian.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy.

2.6. Ocena jakości danych

2.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [30]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest (1) dostarczenie informacji co do stopnia, w jakim można ufać wynikom poszczególnych badań, jak i wynikom metaanaliz oraz (2) ograniczenie wpływu wyników obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski, poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzenie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w Załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem osoby trzeciej.

Krytycznej oceny wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration* [30], w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

- wypaczenie selekcji (ang. *selection bias*) – ocena na podstawie zastosowanej reguły kolejności alokacji oraz ukrycia kolejności alokacji pacjentów do grup;
- wypaczenie przeprowadzenia badania (ang. *performance bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie związane z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (ang. *attrition bias*) – ocena na podstawie stopnia kompletności w raportowaniu wyników oraz obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie oceny wyników, detekcji (ang. *detection bias*) – ocena na podstawie obecności, zakresu i metod zaślepienia;
- wypaczenie raportowania wyników (ang. *reporting bias*) – ocena kompletności/selektywności publikowania wyników (np. możliwość pominięcia w opisie wyników różnic statystycznie istotnych);
- inne potencjalne źródła wypaczeń (np. różnice w okresach obserwacji pomiędzy grupami, lub źródła błędów specyficzne dla określonych schematów badawczych).

Przyjęto następujące kryteria oceny wiarygodności: ≥ 5 punktów – niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność badania), 3-4 punkty – umiarkowane ryzyko błędu systematycznego (umiarkowana wiarygodność badania), < 3 punktów – wysokie ryzyko błędu systematycznego (niska wiarygodność badania).

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration* podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [30]. Narzędzie *Cochrane Collaboration* do oceny badań z randomizacją opisano powyżej (do oceny wykorzystano program *Review Manager 5.3*). Pomocniczo przedstawiono również ocenę wiarygodności badań RCT przy użyciu skali Jadad [34].

Wiarygodność badań jednoramiennych (niekomparatywnych) została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [77]. Skala ta jest rekomendowanym przez wytyczne AOTMiT narzędziem do oceny badań jednoramiennych. W ramach prezentowanej skali, składającej się z ośmiu domen oceniających poszczególne aspekty badania współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości od 0 do 8 pkt, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania.

Ocena wiarygodności badań obserwacyjnych z grupą kontrolną przeprowadzono zgodnie ze skalą NOS (ang. *The Newcastle-Ottawa Scale*) [94]. Dodatkowo wykorzystano skalę AMSTAR 2 (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*) – do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych [76].

Ocena jakości danych dla poszczególnych punktów końcowych została przedstawiona w skali GRADE (ang. *The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) – szczegóły przedstawiono w załączniku 20.6.3 [27].

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów, streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załącznikach: 20.6 oraz 20.7.

2.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna dotyczy stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono w oparciu o następujące elementy:

- reprezentatywność badanych prób dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- identyczność interwencji badanej do stosowanej w praktyce (np. pod względem możliwości dostarczenia w warunkach polskiego systemu zdrowotnego elementów opieki medycznej podobnych do tych, które zapewniono w ramach badania klinicznego);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu obserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

2.7. Analiza ilościowa

2.7.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

W pierwotnej wersji raportu z 2019 r. ilościowa synteza badań pierwotnych została wykonana w programie *Review Manager 5.3*. W przypadku danych odczytywanych z wykresu wykorzystywano program *GetData Graph Digitizer*. W aktualnej wersji raportu wszystkie niezbędne obliczenia wykonane zostały przy użyciu specjalnie stworzonych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Office Excel 2016*. Miejsca, w których obliczenia wykonano przy użyciu ww. arkuszy kalkulacyjnych zostały zaznaczone odpowiednim przypisem. Zastosowane w nich formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności wprowadzono zgodnie z zalecanymi metodami [30, 19, 79, 55].

2.7.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR) lub korzyść względną (ang. *relative benefit*, RB), przy czym jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania.

W przypadku braku zdarzenia w grupie badanej lub kontrolnej (lub gdy zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów, 100%) obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. *Peto odds ratio*) [30].

Zaletę „parametrów względnych” (OR i RR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [30].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla RR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru NNT (ang. *number needed to treat*), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH(ang. *number needed to harm*).

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej, wyniki prezentowano w formie opisowej (liczby i odsetki pacjentów) oraz w oparciu o obliczenia przeprowadzone przez autorów badań. Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

Do oceny istotności statystycznej różnic częstości występowania zdarzeń wykorzystano wskaźnik RR. Brak znamienych statystycznie różnic stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla wskaźnika RR zawierał wartość 1 (jeden).

Błąd standardowy (SE, ang. *standard error*) różnicy średnich obliczano jako pierwiastek z sumy kwadratów błędów standardowych poszczególnych średnich. Brak istotności statystycznej różnicy średnich stwierdzano, gdy 95% przedział ufności dla różnicy średnich zawierał wartość 0 (zero).

Wartości odchyłeń standardowych (SD, ang. *standard deviation*) wpisywanych do programu *Review Manager 5.3* lub do arkusza kalkulacyjnego *Microsoft Office Excel 2016* (w przypadku aktualnych obliczeń) odczytywano bezpośrednio z badań. W przypadku, gdy autorzy zamiast odchylenia standardowego podawali błąd

standardowy, zakres bądź przedział ufności 95%, odchylenie standardowe obliczano na podstawie powyższych danych zakładając, że zmienna losowa ma rozkład normalny.

W analizie domyślnie stosowano stały model danych opierający się na jednorodności analizowanych wyników (ang. *fixed effect*). W przypadku, gdy porównywane badania charakteryzowały się dużą heterogenicznością potwierdzoną statystyką (I^2 powyżej 70%), stosowano losowy model danych opierający się na niejednorodności i losowym charakterze analizowanych wyników (ang. *random effect model*). Dodatkowe obliczenia statystyczne wykonywano w arkuszu kalkulacyjnym *Excel* należącym do pakietu *Microsoft Office*. Wykresy forest plot wygenerowano w programie *RevMan* wersja 5.3.

2.7.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (ang. *mean difference; difference in means, MD*) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. W zależności od dostępności danych obliczano różnicę średnich zmian końcowych i/lub różnicę średnich zmian względem wartości wyjściowych. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

2.8. Porównania pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną oceniono stosując metodę porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Sposób kalkulacji był zgodny z metodą Buchera opisaną w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*” CADTH March 2009 [32]. Analiza metodą porównania pośredniego Buchera [32, 24] została przeprowadzona w oparciu o zagregowane wyniki dla poszczególnych porównań wchodzących w skład porównania pośredniego. Na poziomie metaanaliz wykorzystano model efektów stałych lub losowych, w zależności od heterogeniczności statystycznej.

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji. Zaleca się dokładną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie zestawienia tabelarycznego. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne [32, 24].

Aby przeprowadzić analizę pośrednią należy wykonać analizę statystyczną efektu dla dwóch porównań bezpośrednich ocenianych leków A i C w odniesieniu do wspólnego komparatora B. W celu obliczenia wartości oczekiwanej rozkładu RR_{AC}/OR_{AC} porównania pośredniego obliczono iloraz wartości oczekiwanych RR_{AB}/OR_{AB} przez RR_{CB}/OR_{CB} . Przedział ufności dla RR_{AC}/OR_{AC} obliczono przy użyciu podstawowych wzorów w oparciu o założenie, że logarytmy naturalne z RR_{AB}/OR_{AB} oraz RR_{CB}/OR_{CB} mają rozkłady normalne [8]. Obliczenia statystyczne wykonywano w arkuszu kalkulacyjnym *Excel* należącym do pakietu *Microsoft Office*.

3. OPUBLIKOWANE PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library* (bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews*, *Technology Assessment*),
- MEDLINE przez *Pubmed*,
- *EMBASE*.

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono do dnia 11.12.2020 r. W wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania (ang. „present”). Zgodnie z „minimalnymi wymaganiami” dla analiz składanych w uzasadnieniu do wniosku o refundację oraz polskimi Wytycznymi HTA w niniejszym rozdziale wskazano opublikowane przeglądy systematyczne, spełniające kryteria PICOS w zakresie poszukiwanej populacji i porównywanych technologii medycznych. Zamieszczono również podstawową charakterystykę odnalezionych prac i podsumowanie wyników dotyczących predefiniowanych porównań.

Odnaleziono 6 przeglądów systematycznych – *Tozzi 2007* [86], *Dhillon 2010* [20], *Bulik 2018* [9], *Dolhain 2019* [22], *Dolhain 2020* [21] oraz *Mukherjee 2021* [101], w których oceniano immunogenność i/lub bezpieczeństwo stosowania szczepionki *Infanrix hexa* w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b w populacji zdrowych niemowląt i dzieci do drugiego roku życia. Ponadto zidentyfikowano również 1 przegląd systematyczny *Chiappini 2019* [16], w którym oceniano immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionek wysokoskojrzonych 6w1 (w tym *Infanrix hexa*) u dzieci urodzonych przedwcześnie (*preterm*) w porównaniu do dzieci urodzonych w terminie (*term*).

W przeglądzie systematycznym *Tozzi 2007* oceniano immunogenność oraz bezpieczeństwo jednoczesnego podawania szczepionki *Infanrix hexa* w koadministracji ze szczepionką przeciw pneumokokom (PCV7) oraz ze szczepionką przeciw meningokokom (MenC-CRM, MenC-TT) u zdrowych dzieci. Zgodnie z założonym schematem PICOS w niniejszej analizie nie przedstawiono wyników dla skojarzenia ocenianej interwencji ze szczepionką PCV7.

W przeglądzie *Dhillon 2010* oceniano immunogenność, reaktogenność i bezpieczeństwo szczepionki *Infanrix hexa* w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego w porównaniu ze szczepionką 5w1 (DTPa-HBV-IPV) w skojarzeniu ze szczepionką przeciw *H. influenzae* (Hib) oraz 5w1 (DTPa-IPV/Hib) w połączeniu ze szczepionką przeciw WZW typu B (HBV) lub w koadministracji ze szczepionkami skojarzonymi przeciwko pneumokokom (PCV7) i/lub meningokokom (MenC-CRM, MenC-TT) u zdrowych dzieci poniżej 2 roku życia.

Natomiast celem opracowania *Bulik 2018* była ocena profilu bezpieczeństwa szczepionek 6w1 zarejestrowanych w Europie na podstawie RCT opublikowanych w latach 2000 - 2016.

W najnowszym przeglądzie systematycznym *Mukherjee 2021* (udostępnionym przez Zleceniodawcę w postaci publikacji pełnotekstowej; aktualnie opublikowanym w postaci dostępu „on-line ahead of print”) przedstawiono statystyczną agregację danych (metaanalizę) dla spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych

(miejscowych oraz ogólnych) w oparciu o badania bezpośrednio porównujące wysokoskojarzone szczepionki 6w1: Infanrix hexa względem Hexaxim (Hexacima) w analizowanej populacji docelowej.

Uwzględnione przeglądy systematyczne *Tozzi 2007*, *Dhillon 2010*, *Bulik 2018*, *Dolhain 2019*, *Dolhain 2020*, *Chiappini 2019* oraz *Mukherjee 2021* charakteryzowały się krytycznie niską jakością metodologiczną według skali AMSTAR 2 (szczegóły dotyczące przeprowadzonej oceny przedstawiono w załączniku 20.7.1).

Na etapie wyszukiwania zidentyfikowano również opracowania wtórne: *McCormack 2013* [99] oraz *Syed 2019* [269], w których oceniano efektywność kliniczną szczepionki Hexacima (tj. technologii alternatywnej niniejszego raportu). W przeglądzie *McCormack 2013* opisano badania, w których szczepionkę Hexacima porównano z innymi dostępnymi szczepionkami (szczepionkami: 4w1, 5w1 i 6w1). Natomiast w opracowaniu *Syed 2019* przedstawiono badania szczepionki Hexacima dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa, również uwzględnione w przeglądzie *McCormack 2013*. Publikacja *Syed 2019* przedstawia m.in. wyniki 6 międzynarodowych randomizowanych badań (*Prymula 2018*, *Lopez 2017*, *Vesikari 2017*, *Lanata 2012*, *Kosalarsaka 2011*, *Becerra Aquino 2012*) porównujących immunogenność szczepionek Hexyon⁶ i Infanrix Hexa wśród dzieci do 2 roku życia, które nie otrzymywały żadnych innych szczepionek przed podaniem badanej szczepionki. Zdaniem autora publikacji, po 3-dawkowej serii szczepień pierwotnych skuteczność szczepionki Hexyon nie była gorsza od skuteczności Infanrix Hexa w odniesieniu do odsetka seroprotekcji lub odsetka odpowiedzi na szczepionkę względem wszystkich składowych antygenów (anty-PT, anty-FHA, anty-Hib, anty-HB) oraz pod względem odsetka seroprotekcji dla anty-D. Autorzy żadnego z powyższych przeglądów nie nazywają przeglądami systematycznymi, a tym samym wiarygodność powyższych przeglądów jest mniejsza niż przeglądów systematycznych spełniających wszystkie wymagane kryteria (ocena analityków AOTMiT⁷). Mając powyższe kwestie na uwadze odstąpiono od dalszej analizy ww. opracowań wtórnych.

W tabelach poniżej zestawiono metodykę, kryteria selekcji i najważniejsze wyniki i wnioski odnalezionych przeglądów systematycznych.

Tabela 2 Przegląd systematyczny – *Tozzi 2007* [86]

Tozzi 2007 (AMSTAR 2: krytycznie niska)	
Kryteria włączenia	<p>Cel: Ocena immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa.</p> <p>Populacja: Zdrowe dzieci poniżej 2 roku życia.</p> <p>Oceniane interwencje: Infanrix hexa.</p> <p>Komparator: Infanrix hexa + MenC-CRM; Infanrix hexa + MenC-CRM/MenC-TT.</p> <p>Rodzaj badania: Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Immunogenność;▪ Bezpieczeństwo. <p>Restrykcje językowe: Opracowania w języku angielskim.</p>
Wyszukiwanie	<p>Bazy medyczne: MEDLINE, EMBASE, Cochrane.</p> <p>Okres objęty wyszukiwaniem: styczeń 2000 – wrzesień 2006.</p>
Wyniki wyszukiwania	<p>Łącznie zidentyfikowano 4 badania RCT, typu <i>open-label</i>, które oceniały immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa podawanej w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego w koadministracji ze szczepionką PCV7 lub MenC-CRM (Meningitec)/MenC-TT (NeisVac-C). Szczepienia podawano zgodnie z CHPL. Poniżej przedstawiono wyniki dla badań</p>

⁶ Inne nazwy handlowe szczepionki Hexacima to: Hexyon, Hexaxim

⁷ https://bipoid.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/122/AWA/OT_4330_12_2020_Hexacima_BIP.pdf

Tozzi 2007 (AMSTAR 2: krytycznie niska)	
	<p>oceniających Infanrix hexa w koadministracji z MenC-CRM/MenC-TT, zgodnie z obowiązującym PSO 2021 (brak PCV7 w obowiązującym kalendarzu szczepień).</p> <p>W zakresie oceny immunogenności i bezpieczeństwa włączono 2 badania: <i>Tejedor 2004</i> oraz <i>Tejedor 2006</i>. W badaniu <i>Tejedor 2004</i> oceniano koadministrację szczepionek Infanrix hexa + Meningitec podawanych w różnych okresach: 2, 4, 6 msc (obydwie szczepionki) vs 2, 4, 6 msc Infanrix hexa i 3,5,7 msc - Meningitec. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla pierwszej z ww. grup.</p> <p>W próbie klinicznej <i>Tejedor 2006</i> porównywano Infanrix hexa + Meningitec z Infanrix hexa + NeisVac-C. Obydwa badania zostały włączone do oceny efektywności eksperymentalnej szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji ze szczepionkami przeciwko meningokokom (Rozdział 14).</p>
Synteza danych	Ilościowa i jakościowa.
Źródło finansowania	Grant pochodzący z firm farmaceutycznych działających na terenie Włoch: <i>Baxter, Berna Biotech, Novartis Vaccines, GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Wyeth</i> .
Wyniki analizy-skuteczność kliniczna	<p>Średni geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)</p> <p>Szczegóły dotyczące wyników z badań <i>Tejedor 2004</i> i <i>Tejedor 2006</i> zostały wyczerpująco opisane w rozdziale o efektywności eksperymentalnej szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji ze szczepionkami przeciwko meningokokom (Rozdział 14) i jest zbieżna z wynikami z przeglądu <i>Tozzi 2007</i>.</p> <p>Odpowiedź na szczepienie</p> <p>Wyniki dla omawianego punktu końcowego zostały podane w postaci ARI (<i>ang. absolute risk increase</i>) w porównywanych grupach. Cel przeglądu nie jest zgodny z celem niniejszej analizy, dlatego przedstawienie wyników dla ww. punktu końcowego uznano za bezzasadne.</p>
Wyniki analizy-bezpieczeństwa	Szczegółowa ocena bezpieczeństwa na podstawie badań <i>Tejedor 2004</i> oraz <i>Tejedor 2006</i> została przedstawiona w rozdziale 14 i jest zgodna z wynikami z przeglądu <i>Tozzi 2007</i> .
Wnioski	Na podstawie badań włączonych do przeglądu należy stwierdzić, że zastosowanie szczepionki Infanrix hexa w skojarzeniu ze szczepionkami przeciwko meningokokom, nie ma negatywnego wpływu na poziom immunogenności oraz bezpieczeństwo szczepionek stosowanych oddzielnie.

Tabela 3 Przegląd systematyczny – *Dhillon 2010* [20]

<i>Dhillon 2010</i> (AMSTAR 2: krytycznie niska)	
Kryteria włączenia	<p>Cel: Ocena immunogenności, reaktywności i bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa.</p> <p>Populacja: Zdrowe dzieci poniżej 2 roku życia.</p> <p>Oceniane interwencje: Infanrix hexa.</p> <p>Komparator: Szczepionka 5w1 DTPa-HBV-IPV (Infanrix penta) + Hib lub DTPa-IPV/Hib (Infanrix-IPV/Hib) + HBV stosowane osobno lub w koadministracji ze szczepionkami przeciwko pneumokokom (PCV7) i/lub meningokokom C (MenC-CRM, MenC-TT).</p> <p>Rodzaj badania: Badania kliniczne z randomizacją.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunogenność; ▪ Reaktywność i bezpieczeństwo. <p>Restrykcje językowe: Brak ograniczeń językowych.</p>
Wyszukiwanie	<p>Bazy medyczne: <i>MEDLINE, EMBASE, AdisBase</i>.</p> <p>Okres objęty wyszukiwaniem: styczeń 2000 – wrzesień 2006.</p>
Wyniki wyszukiwania	Do przeglądu <i>Dhillon 2010</i> włączono 7 randomizowanych badań klinicznych oceniających immunogenność szczepionki Infanrix hexa (szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające), w których oceniano immunogenność, reaktywność i bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa. W 6 próbach klinicznych oceniano immunogenność wywołaną zastosowanym szczepieniem w długim okresie obserwacji. W 2 badaniach typu <i>open-label</i> oceniano wpływ dodatkowej dawki szczepienia przeciwko

Dhillon 2010 (AMSTAR 2: krytycznie niska)	
	<p>WZW typu B, podawanej zaraz po porodzie, na immunogenność szczepionki 6w1. Immunogenność szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji ze szczepionką przeciw pneumokokom była oceniana w 4 badaniach typu RCT, ze szczepionką przeciw meningokokom w 3 badaniach (2 bad. RCT, 1 bad. typu <i>single arm</i>), ze szczepionką przeciw MMR w 1 randomizowanym bad. klinicznym), natomiast ze szczepionką przeciw rotawirusom w 5 badaniach klinicznych.</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki z przeglądu Dhillon 2010, dotyczące zakładanego schematu PICOS w niniejszym opracowaniu. Szczegółowe wyniki z poszczególnych badań włączonych do przeglądu Dhillon 2010 są zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszym przeglądzie i zostały opisane w głównej analizie.</p>
Synteza danych	Jakościowa
Źródło finansowania	Przygotowanie przeglądu nie było sponsorowane przez żadne zewnętrzne źródła
Wyniki analizy-skuteczność i bezpieczeństwa	Infanrix hexa vs DTPa-HBV-IPV+Hib lub DTPa-IPV/Hib+HBV
	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>Poziom immunogenności szczepionki Infanrix hexa podawanej w schemacie szczepienia pierwotnego jest porównywalny lub nie mniejszy w ocenie seroprotekcji/ odpowiedzi na szczepienie w odniesieniu do szczepionki 5w1 DTPa-HBV-IPV+Hib lub DTPa-IPV/Hib+HBV w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, polio, WZW typ B oraz Hib oraz odpowiedzi na szczepienie (w odniesieniu do krztuśca: anty-PT, anty-FHA, anty-PRN).</p> <p>Po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki Infanrix hexa wskaźnik seroprotekcji był porównywalny ze wskaźnikiem uzyskanym po podaniu szczepionki 5w1. W badaniu równoważności dawki przypominającej, wskaźnik seroprotekcji przeciwko błonicy i tężcowi po podaniu Infanrix hexa przewyższał wskaźnik uzyskany po podaniu DTPa-HBV-IPV+Hib.</p> <p>Długoterminowa odpowiedź immunologiczna wśród dzieci w wieku 4-9 lat poddanych szczepieniu pierwotnemu i uzupełniającemu Infanrix hexa utrzymywała się średnio na poziomie 96%-98% w przypadku seroprotekcji przeciw błonicy, tężcowi i polio. Utrzymanie pamięci immunologicznej przeciwko antygenowi (PRP) Hib miało także miejsce po zastosowaniu szczepionki Infanrix hexa.</p> <p>Szczepienie niemowląt w ramach szczepienia pierwotnego 3 dawkami Infanrix hexa + HBV było nie mniej immunogenne niż samą szczepionką Infanrix hexa.</p>
	<p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>Reaktogenność szczepionki Infanrix hexa jest podobna do porównywanych szczepionek 5w1 (DTPa-HBV-IPV+Hib oraz DTPa-IPV/Hib+HBV). Najczęściej występującymi reakcjami na podanie szczepionki Infanrix hexa było zaczerwienienie w miejscu podania oraz drażliwość. Częstość zgłaszanych niepożądanych odczynów poszczepiennych była niewielka (pomiędzy 5,9 i 0,7 na 100 000 dawek).</p>
	Infanrix hexa w populacji wcześniaków
	<p>W populacji wcześniaków podanie szczepionki Infanrix hexa w schemacie immunizacji pierwotnej i uzupełniającej powoduje wzbudzenie silnej odpowiedzi immunologicznej (nieznacznie mniejsza niż w populacji dzieci urodzonych w terminie).</p> <p>Przeprowadzona ocena immunogenności szczepionki Infanrix hexa pod względem seroprotekcji po pierwotnym i uzupełniającym szczepieniu wśród niemowląt z bardzo niską masą urodzeniową (<1,5 kg) w porównaniu z niemowlętami o niskiej masie urodzeniowej (≥1,5 - <2 kg) była porównywalna.</p> <p>W badaniu odnotowano jedynie niższy poziom wskaźnika seroprotekcji przeciwko PRP, który był niższy wśród niemowląt o bardzo niskiej masie urodzeniowej w porównaniu z niemowlętami o niskiej masie urodzeniowej, po zastosowanym szczepieniu pierwotnym.</p>
	Infanrix hexa + Prevenar lub Synflorix
	<p>Po zastosowaniu szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionkami przeciwko pneumokokom zaobserwowano wysoki poziom seroprotekcji w odniesieniu do antygenów szczepionki Infanrix hexa.</p>

Dhillon 2010 (AMSTAR 2: krytycznie niska)	
	<p>Wyniki 1 z badań włączonych do przeglądu utrzymują, że wskaźnik seroprotekcji ($\geq 0,01$ IU/MI by <i>Vero cell Asser</i>) był zdecydowanie wyższy przy podaniu <i>Infanrix hexa</i> + <i>Prevenar</i> niż przy podaniu <i>Infanrix hexa</i> (59,1% vs 39,6%; $p < 0,05$).</p> <p>Równoczesne podanie szczepionki <i>Infanrix hexa</i> i <i>Synflorix</i> wiązało się z silną odpowiedzią immunologiczną. Wskaźnik seroprotekcji, HBsAg i PRP były podobne w obu grupach.</p>
	<p>Infanrix hexa + Meningitec lub NeisVac-C</p> <p>Wysoki poziom seroprotekcji uzyskano po równoczesnym podaniu szczepionki <i>Infanrix hexa</i> i szczepionek przeciw meningokokom (<i>Meningitec</i> lub <i>NeisVac-C</i>). Oceniana koadministracja nie ma wpływu na immunogenność szczepionki <i>Infanrix hexa</i>. Uzyskane wyniki w grupie niemowląt otrzymujących <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji, nie różnią się od wyników uzyskanych przy zastosowaniu jedynie szczepionki <i>Infanrix hexa</i>.</p> <p>Odpowiedź immunologiczna na błonię, tężec, polio oraz na antygeny krztuśca (PT, FHA, PRN) w grupie dzieci szczepionych <i>Infanrix hexa</i> + <i>Meningitec</i> była porównywalna do uzyskanej przez dzieci, które otrzymały ww. szczepionki osobno. Wskaźniki seroprotekcji uzyskane po zastosowaniu szczepionek <i>Infanrix hexa</i> + <i>NeisVac-C</i> były porównywalne do wskaźników uzyskanych po zastosowaniu szczepionek <i>Infanrix hexa</i> + <i>Meningitec</i>.</p>
Wnioski	<p>Liczne badania kliniczne, przeprowadzone na dużej populacji pacjentów potwierdzają, że szczepionka <i>Infanrix hexa</i> stosowana w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego jest wysoce immunogenna w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca, polio typu 1, 2, 3, krztuśca (PT, FHA, PRN), WZW typu B oraz Hib (PRP-T).</p> <p>Wykazano także, że szczepionka <i>Infanrix hexa</i> w populacji dzieci, które otrzymały dawkę szczepienia przeciw WZW typu B bezpośrednio po urodzeniu oraz u dzieci przedwcześnie urodzonych, wzbudza silną odpowiedź immunologiczną na antygeny szczepionki.</p> <p>Podanie szczepionki <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji z innymi szczepionkami nie wpływa na immunogenność ani bezpieczeństwo stosowanych szczepionek.</p> <p>Badania włączone do przeglądu (raportu HTA):</p> <p>Zgodnie z kryteriami włączenia do AKL, w przeglądzie uwzględniono następujące badania kliniczne: <i>Schmitt 2000, Aristegui 2003, Zepp 2004, Heininger 2007, Omeñaca 2005, Omeñaca 2007, Vazquez 2008, Tejedor 2006, 2007, 2008, Tejedor 2004, Saenger 2005</i>. W przeglądzie <i>Dhillon 2010</i> nie zidentyfikowano innych badań, które mogłyby spełniać kryteria włączenia do AKL.</p>

Tabela 4 Przegląd systematyczny – *Buлік 2018* [9]

<i>Buлік 2018</i> (AMSTAR 2: krytycznie niska)																																			
Kryteria włączenia	<p>Cel: Ocena profilu bezpieczeństwa szczepionek 6w1 zarejestrowanych w Europie. Populacja: Zdrowe dzieci poniżej 2 roku życia. Oceniane interwencja: szczepionki 6w1 zarejestrowane w Europie stosowane osobno lub w koadministracji z innymi szczepionkami. Komparator: Bez ograniczeń. Rodzaj badania: Badania kliniczne z randomizacją. Punkty końcowe: Bezpieczeństwo: spodziewane NOP: miejscowe i ogólne oraz niespodziewane NOP rejestrowane do 1 msc od podania ostatniej dawki szczepionki, SAEs. Restrykcje językowe: Opracowania w języku angielskim.</p>																																		
Wyszukiwanie	<p>Bazy medyczne: <i>PubMed, clinicaltrials.gov, clinicaltrial-registers.eu, gsk-clinicalstudyregister.com</i>, referencje z badań. Okres objęty wyszukiwaniem: styczeń 2000 – listopad 2016.</p>																																		
Wyniki wyszukiwania	<p>Do przeglądu włączono 15 RCT (<i>Aristegui 2003, Avdicova 2002, Gabutti 2004, Saenger 2005, Tichmann 2005, Tichmann 2006, Kilpi 2009, Tichmann 2005a, van der Bergh 2016, Berner 2012, Vesikari 2017, Silfverdal 2016, Zepp 2007, Daichmann 2015</i>). Całkowita liczba dzieci włączonych do badań wynosi 6618 dzieci (5222 – <i>Infanrix hexa</i>, 472 – <i>Hexavac</i>, 271 – <i>Hexaxim</i> i 653 – <i>Vaxelis</i>).</p> <p>Powyższe badania oceniały immunogenność i bezpieczeństwo szczepionek 6w1: <i>Infanrix hexa</i>, <i>Vaxelis</i> i <i>Hexaxim</i> podawanych w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego w schematach: 2+1 lub 3+1.</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki dla badań oceniających <i>Infanrix hexa</i> w porównaniu ze szczepionkami 5w1 dostępnymi w Polsce (schemat 3+1) oraz badania w których jednym z ramion była szczepionka <i>Infanrix hexa</i> (3+1) lub <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji z szczepionkami p/pneumokokom: PCV10/PCV13 i/lub p/rotawirusom i/lub p/meningokokom w schemacie 3+1. Badania <i>Aristegui 2003</i> oraz <i>Saenger 2005</i> zostały włączone do oceny efektywności eksperymentalnej szczepionki <i>Infanrix hexa</i> porównywanej względem szczepionki <i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i> (Rozdział 5).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie</th> <th>Interwencja</th> <th>Okres obserwacji</th> <th>*dzieci otrzymywały w ramach szczepienia pierwotnego szczepionkę <i>Hexavac</i></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2"><i>Aristegui 2003</i></td> <td>DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>)</td> <td rowspan="2">2, 4, 6 msc (szczepienie pierwotne)</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>DTPa-IPV/Hib (<i>InfanrixT-IPV/Hib</i>) +HBV (<i>Enerix B</i>)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><i>Saenger 2005</i></td> <td>DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>)</td> <td rowspan="2">12-24 msc (dawka uzupełniająca)</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>DTPa-IPV/Hib (<i>InfanrixT-IPV/Hib</i>) +HBV (<i>Enerix B</i>)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><i>Tichmann 2005</i></td> <td>DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>)</td> <td rowspan="2">2, 4, 6 msc (szczepienie pierwotne)</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>DTPa-HBVIPV-Hib (<i>Hexavac</i>) -nie uwzględnione</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><i>Tichmann 2005a</i></td> <td>DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>)</td> <td rowspan="2">11-23 msc (dawka uzupełniająca)</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) -nie uwzględnione*</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><i>van der Bergh 2011</i></td> <td>DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) + PCV10 (<i>Synforix</i>)</td> <td rowspan="2">2, 3, 4 msc (szczepienie pierwotne)</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>DTaP3-IPVHib (<i>Pediacel</i>) + PCV10 (<i>Synforix</i>)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2"><i>van der Bergh 2016</i></td> <td>DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) + PCV10 (<i>Synforix</i>)</td> <td rowspan="2">2, 3, 4 msc (szczepienie pierwotne)</td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>DTaP3-IPVHib (<i>Pediacel</i>) + PCV10 (<i>Synforix</i>)</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	*dzieci otrzymywały w ramach szczepienia pierwotnego szczepionkę <i>Hexavac</i>	<i>Aristegui 2003</i>	DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>)	2, 4, 6 msc (szczepienie pierwotne)		DTPa-IPV/Hib (<i>InfanrixT-IPV/Hib</i>) +HBV (<i>Enerix B</i>)	<i>Saenger 2005</i>	DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>)	12-24 msc (dawka uzupełniająca)		DTPa-IPV/Hib (<i>InfanrixT-IPV/Hib</i>) +HBV (<i>Enerix B</i>)	<i>Tichmann 2005</i>	DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>)	2, 4, 6 msc (szczepienie pierwotne)		DTPa-HBVIPV-Hib (<i>Hexavac</i>) -nie uwzględnione	<i>Tichmann 2005a</i>	DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>)	11-23 msc (dawka uzupełniająca)		DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) -nie uwzględnione*	<i>van der Bergh 2011</i>	DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) + PCV10 (<i>Synforix</i>)	2, 3, 4 msc (szczepienie pierwotne)		DTaP3-IPVHib (<i>Pediacel</i>) + PCV10 (<i>Synforix</i>)	<i>van der Bergh 2016</i>	DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) + PCV10 (<i>Synforix</i>)	2, 3, 4 msc (szczepienie pierwotne)		DTaP3-IPVHib (<i>Pediacel</i>) + PCV10 (<i>Synforix</i>)
Badanie	Interwencja	Okres obserwacji	*dzieci otrzymywały w ramach szczepienia pierwotnego szczepionkę <i>Hexavac</i>																																
<i>Aristegui 2003</i>	DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>)	2, 4, 6 msc (szczepienie pierwotne)																																	
	DTPa-IPV/Hib (<i>InfanrixT-IPV/Hib</i>) +HBV (<i>Enerix B</i>)																																		
<i>Saenger 2005</i>	DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>)	12-24 msc (dawka uzupełniająca)																																	
	DTPa-IPV/Hib (<i>InfanrixT-IPV/Hib</i>) +HBV (<i>Enerix B</i>)																																		
<i>Tichmann 2005</i>	DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>)	2, 4, 6 msc (szczepienie pierwotne)																																	
	DTPa-HBVIPV-Hib (<i>Hexavac</i>) -nie uwzględnione																																		
<i>Tichmann 2005a</i>	DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>)	11-23 msc (dawka uzupełniająca)																																	
	DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) -nie uwzględnione*																																		
<i>van der Bergh 2011</i>	DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) + PCV10 (<i>Synforix</i>)	2, 3, 4 msc (szczepienie pierwotne)																																	
	DTaP3-IPVHib (<i>Pediacel</i>) + PCV10 (<i>Synforix</i>)																																		
<i>van der Bergh 2016</i>	DTPa-HBVIPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) + PCV10 (<i>Synforix</i>)	2, 3, 4 msc (szczepienie pierwotne)																																	
	DTaP3-IPVHib (<i>Pediacel</i>) + PCV10 (<i>Synforix</i>)																																		

Bulik 2018 (AMSTAR 2: krytycznie niska)																	
Synteza danych	Jakościowa																
Źródło finansowania	Brak informacji																
Wyniki bezpieczeństwa	analizy-	Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne (ogólne i miejscowe) raportowane od 4 – 7 dni pod momentu podania szczepienia															
		Badanie	Interwencja	Miejscowe NOP (ogółem/3. stopnia)				Ogólne NOP (ogółem/3. stopnia)									
				% dawek				% dawek									
				Ból	Zaczerwienienie	Obrzęk	Gorączka	Utrata apetytu	Drążliwość	Senność							
		Aristegui 2003	Infanrix hexa	22,6/2,5	30,4/1,1	22,6/1,4	21,1/0,0	25,3/0,6	39,7/2,8	27,5/0,3							
			InfanrixT-IPV/Hib+HBV	16,8/1,2	20,9/0,3	15,1/0,9	12,2/0,3	21,4/0,3	32,8/2,0	29,0/0,3							
		Soenger 2005	Infanrix hexa	31,2/6,4	48,2/8,8	30,7/8,6	42,2/3,6	28,5/1,6	34,7/2,2	33,7/2,0							
			InfanrixT-IPV/Hib+HBV	33,0/3,1	42,7/6,2	27,3/7,5	34,8/1,8	24,2/0,9	30,8/0,9	30,4/1,3							
		Tichmann 2005	Infanrix hexa	19,5/0,9	40,5/3,9	27,7/6,1	17,7/0,0	20,1/0,6	35,2/1,9	38,3/0,9							
		Tichmann 2005a	Infanrix hexa	39,2/3,6	57,8/9,0	40,4/7,8	31,3/2,4	30,1/0,6	38,6/1,8	39,2/1,2							
		van der Bergh 2011	Infanrix hexa+PCV10 (Synforix)	44,9/5,8	37,8/1,2	44,1/2,4	30,8/0,4	29,9/0,5	65,3/6,5	59,9/2,1							
		van der Bergh 2016	Infanrix hexa + PCV10 (Synforix)	61,1/7,4	61,9/6,6	64,6/8,9	39,1/2,3	36,3/2,0	65,2/4,3	51,2/2,3							
Badanie	Interwencja	Ogólne NOP (ogółem/3. stopnia)															
		% dzieci															
		Gorączka			Grymaszenie			Senność			Utrata apetytu						
		1 d	2 d	3 d	4 d	1 d	2 d	3 d	4 d	1 d	2 d	3 d	4 d	1 d	2 d	3 d	4 d
Tichmann 2005	Infanrix hexa	15,7 /0,0	18,8 /0,0	18,7 /0,0	31,3 /2,4	36,1 /1,7	38,8 /2,7	30,6 /1,4	38,6 /1,4	46,5 /0,9	38,8 /0,9	29,2 /0,9	39,2 /1,2	23,0 /0,0	20,1 /1,3	16,9 /0,5	30,1 /0,6
Tichmann 2005a	Infanrix hexa	24,0 /0,6	27,9 /0,0	18,4 /0,0	38,8 /1,7	32,3 /1,2	31,5 /0,0	22,7 /1,2	31,4 /1,7	43,1 /2,4	32,7 /0,0	26,4 /0,6	31,4 /0,0	22,8 /0,0	18,2 /0,0	11,7 /0,0	24,8 /0,0
van der Bergh 2011/2016	Infanrix hexa+PCV10 (Synforix)	33,8 /0,0	31,7 /0,8	26,9 /0,4	39,1 /2,3	73,1 /6,9	69,9 /5,4	53,1 /7,3	65,2 /4,3	70,4 /1,5	60,6 /1,9	48,8 /2,7	51,2 /2,3	33,8 /1,2	31,7 /0,4	24,2 /0,0	36,3 /2,0
Wnioski	Wykazano, iż szczepionki 6w1, w tym szczepionka Infanrix hexa są generalnie dobrze tolerowane w czasie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego. Należy również podkreślić, iż nie odnotowano przypadków zgonów w czasie trwania badań.																

Tabela 5 Przegląd systematyczny – Chiappini 2019 [16]

Chiappini 2019 (AMSTAR 2: krytycznie niska)	
Kryteria włączenia i wyłączenia	<p>Cel: Ocena immunogenności, reaktywności i bezpieczeństwa szczepionek 6w1 u dzieci urodzonych przedwcześnie (<i>preterm</i>) w porównaniu do dzieci urodzonych w terminie (<i>term</i>).</p> <p>Populacja: niemowlęta i dzieci urodzone przedwcześnie (<i>preterm</i>).</p> <p>Oceniane interwencje: szczepionki 6w1 (<i>Infanrix hexa</i>, <i>Vaxelis</i>, <i>Hexyon</i>) stosowane osobno lub w koadministracji z innymi szczepionkami dostępnymi we Włoszech.</p> <p>Komparator: brak ograniczeń.</p> <p>Rodzaj badania: Prospektywne lub retrospektywne badania obserwacyjne, badania kliniczne (RCT, nRCT).</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunogenność; ▪ Reaktywność i bezpieczeństwo. <p>Restrykcje językowe: Język angielski.</p> <p>Z przeglądu wyłączano artykuły nie stanowiące przedmiotu przeglądu, komentarze, listy, opisy przypadków <10 pts., przeglądy, duplikaty, badania dostępne w języku innym niż angielski.</p>
Wyszukiwanie	<p>Bazy medyczne: <i>PubMed MEDLINE, Cochrane Library</i>.</p> <p>Okres objęty wyszukiwaniem: 1 styczeń 2008 – 30 czerwiec 2019.</p> <p>Słowa kluczowe: ("<i>infant, preterm</i>" [<i>MeSH Terms</i>]) AND "<i>vaccination</i>" [<i>MeSH terms</i>] AND "<i>hexavalent vaccines</i>" [<i>MeSH terms</i>]</p> <p>Sprawdzono również referencje analizowanych artykułów.</p>
Wyniki wyszukiwania	<p>W wyniku zastosowanego wyszukiwania odnaleziono 101 publikacji, z czego do przeglądu <i>Chiappini 2019</i> włączono 16 badań, w których przedstawiono wyniki dla szczepionek 6w1 stosowanych w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych (13 badań dotyczących bezpieczeństwa oraz 5 badań oceniających immunogenność). We wszystkich włączonych badaniach zastosowano 3-dawkowy schemat szczepienia pierwotnego.</p> <p>Włączone do przeglądu <i>Chiappini 2019</i> badania oceniające reaktywność i bezpieczeństwo szczepionek 6w1: <i>Wilińska 2016, DeMao 2015, McCrosan 2012, Anderson 2012, Clifford 2011, Furck 2010, Hacking 2010, Klein 2010, Carbone 2008, Flatz-Jequier 2008, Klein 2008, Omeñaca 2012, Omeñaca 2011</i>. W zakresie oceny skuteczności włączono: <i>Vermeulen 2013, Omeñaca 2011, Omeñaca 2010, Klein 2010</i>.</p> <p>Większość ww. badań nie została włączonych do niniejszego raportu HTA z powodu nieadekwatnej interwencji (brak szczepionki <i>Infanrix hexa</i>, nieadekwatne szczepienie skojarzone np. ze szczepionką PCV7).</p> <p>Dwa z wymienionych powyżej badań (<i>Omeñaca 2011</i> oraz <i>Omeñaca 2010*</i>) zostały włączone do niniejszego raportu i szczegółowo opisane w rozdziale 10. Poniżej przedstawiono wyniki z przeglądu <i>Chiappini 2019</i>, dotyczące zakładanego schematu PICOS w niniejszym opracowaniu.</p>
Synteza danych	Jakościowa
Źródło finansowania	Przygotowanie przeglądu nie było sponsorowane przez żadne zewnętrzne źródła
Wyniki	<p style="background-color: #d9ead3;">Infanrix hexa w populacji wcześniaków</p> <p>We włączonym badaniu <i>Omeñaca 2011</i> (N=286 pts.) oceniono stosowanie szczepionki <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji z 10-walentną szczepionką przeciw pneumokokom <i>Synflorix</i>. Z kolei w opracowaniu <i>Omeñaca 2010*</i>, analizowano natomiast odpowiedź immunologiczną na przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBs) u dzieci urodzonych przedwcześnie.</p>

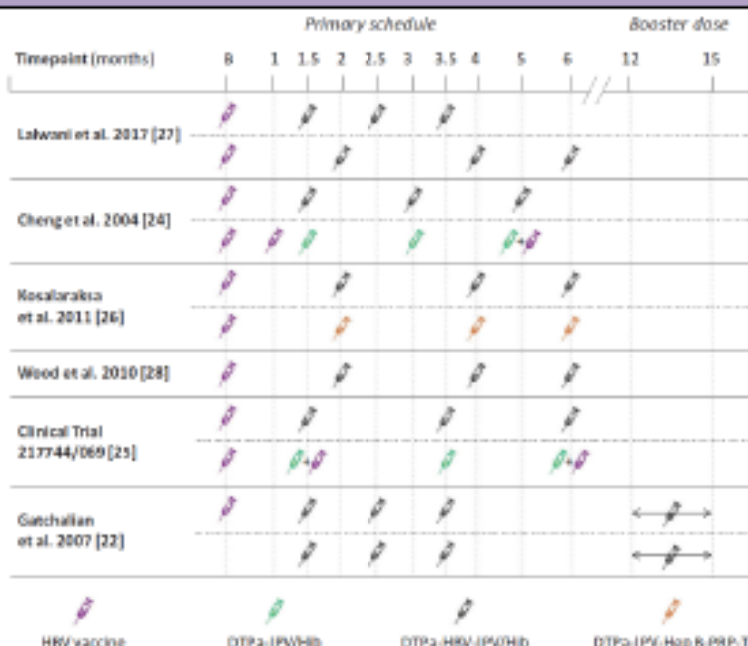
Chiappini 2019 (AMSTAR 2: krytycznie niska)	
	<p>Podanie szczepionki Infanrix hexa w schemacie immunizacji pierwotnej i uzupełniającej (3+1) powoduje wzbudzenie odpowiedzi immunologicznej u wszystkich dzieci włączonych do badania <i>Omeñaca 2011</i>.</p> <p>W analizowanych badaniach <i>Omeñaca 2011</i>, <i>Omeñaca 2010</i> wskaźnik seroprotekcji oraz odpowiedzi na szczepienie po cyklu szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego był wysoki i zbliżony w obu analizowanych grupach dzieci: zarówno przedwcześnie urodzonych, jak i urodzonych w terminie.</p> <p>Najczęściej obserwowanymi w badaniu <i>Omeñaca 2011</i> AEs były drażliwość, senność, gorączka oraz utrata apetytu. Nie odnotowano żadnych poważnych AEs mających związek z zastosowaną szczepionką. U jednego wcześniaka odnotowano epizod bezdechu po pierwszej dawce szczepionki (uznany za niezwiązany z zastosowaną szczepionką). Częstość występowania miejscowych AEs 3 stopnia nasilenia była niska (<5,3%).</p>
Wnioski	<p>Efektywność kliniczna, praktyczna oraz profil bezpieczeństwa analizowanych szczepionek 6w1 zostały obszernie udokumentowane w populacji niemowląt i dzieci urodzonych w terminie. Dostępne są również dane dotyczące populacji dzieci przedwcześnie urodzonych, dla których szczepionki 6w1 są szczególnie ważne ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia ciężkich chorób, którym można zapobiegać za pomocą wskazanej immunizacji.</p> <p>Aktualne dane potwierdzają, że w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych zastosowanie szczepionek 6w1 ma wpływ na wystąpienie zbliżonej lub niższej częstości obserwowanych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z niemowlętami urodzonymi w terminie. Jest to prawdopodobnie spowodowane słabszą reakcją układu odpornościowego u wcześniaków oraz zmniejszoną zdolnością do wywoływania reakcji zapalnej.</p> <p>Epizody bezdechu to zdarzenia niepożądane, które mogą wystąpić u wcześniaków z najcięższym stanem i/lub z niewydolnością oddechową w wywiadzie. Ryzyko wystąpienia bezdechu po szczepieniu może być związane z niższym wiekiem płodowym oraz niższą masą urodzeniową.</p> <p>W populacji wcześniaków, po zastosowaniu szczepionek 6w1 obserwowano wysoki wskaźnik seroprotekcji. Jednak, u wcześniaków urodzonych wcześniej (z niższym wiekiem płodowym) uzyskiwano niższe miano przeciwciał przeciwko niektórym antygenom (HBV, Hib, polio serotyp 1, krztusiec), niezależnie od zastosowanej szczepionki 6w1.</p> <p>Autorzy przeglądu wskazują na potrzebę przeprowadzenia dużych badań oceniających efektywność kliniczną szczepionek 6w1 w populacji wcześniaków. Aktualnie na podstawie zebranych danych podawanie szczepionek 6w1 powinno odbywać się wg takiego samego harmonogramu, jak w przypadku dzieci urodzonych w terminie, przy zapewnieniu odpowiedniego monitorowania zdarzeń sercowo-oddechowych w ciągu pierwszych 48-72 godzin po szczepieniu, szczególnie u dzieci zagrożonych nawrotem bezdechu.</p>

*Publikacja do włączonego badania *Omeñaca 2005*

Tabela 6 Przegląd systematyczny – Dolhain 2019 [22]

Dolhain 2019 (AMSTAR 2: krytycznie niska)	
Kryteria włączenia i wyłączenia	<p>Cel: Ocena immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa podawanej wraz z dodatkową dawką szczepionki monowalentnej przeciwko WZW typu B zaraz po urodzeniu.</p> <p>Populacja: Zdrowe niemowlęta i dzieci do 2 roku życia.</p> <p>Oceniana interwencja: >3 dawki szczepionki przeciwko WZW typu B, w tym dawki urodzeniowej monowalentnej szczepionki przeciw WZW typu B + ≥1 dawki szczepionki Infanrix hexa*</p> <p>Komparator: brak ograniczeń.</p> <p>Rodzaj badania: Badania kliniczne (RCT) prowadzone w Azji Południowo-Wschodniej (ang. South-East Asia region, SEAR) oraz w regionie zachodniego Pacyfiku (ang. Western Pacific Region, WPR) wg definicji WHO.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunogenność: odpowiedź immunologiczna (seroprotekcja/serokonwersja), średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT) na wszystkie antygeny zawarte w szczepionce Infanrix hexa, 1-2 miesiąca po przyjęciu szczepienia pierwotnego i uzupełniającego ▪ Reaktogenność i bezpieczeństwo. <p>Restrykcje językowe: Język angielski.</p> <p>Z przeglądu wyłączano: badania prowadzone poza regionem zainteresowania (tj. SEAR lub WPR); publikacje nie będące badaniami klinicznymi; badania, w których nie przedstawiono wyników dla oceny bezpieczeństwa lub wyników immunogenności; brak schematu z użyciem >3 dawek szczepionki zawierającej przeciwko WZW typu B HBV oraz nie uwzględnienie szczepionki 6w1 Infanrix hexa, badania, w których oceniano tylko monowalentne szczepionki przeciwko WZW typu B, przeprowadzone w specyficznych populacjach (np. osoby nie reagujące) lub przyjęcie dawki przypominającej w okresie > 2 lat.</p>
Wyszukiwanie	<p>Bazy medyczne: PubMed</p> <p>Okres objęty wyszukiwaniem: 1 styczeń 1999 – 19 marca 2018.</p> <p>Słowa kluczowe: <i>Hepatitis B Vaccines/administration and dosage</i> OR <i>Hepatitis B Vaccines/adverse effects</i> OR <i>Hepatitis B Vaccines/analysis</i> OR <i>Hepatitis B Vaccines/immunology</i> OR <i>Hepatitis B Vaccines/therapeutic use</i> OR <i>Hepatitis B Vaccines/toxicity</i></p>
Wyniki wyszukiwania	<p>Celem przeglądu była ocena potencjalnego wpływu zastosowania zwiększonej liczby dawek szczepionek przeciwko WZW typu B w okresie niemowlęcym na odpowiedź immunologiczną wszystkich antygenów zawartych w szczepionce Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib).</p> <p>W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 2608 abstraktów, z czego 58 publikacji analizowano po pełnych tekstach. Finalnie do przeglądu Dolhain 2019 włączono 6 badań (Lalwani 2017, Cheng 2004, Kosalaraksa 2011, Wood 2010, Clinical trial 217744, Gatchalian 2007), wśród których 1 RCT dotyczyło regionu SEAR, a 5 RCT przeprowadzone zostało w regionie WPR. We wszystkich badaniach dzieci otrzymały 1 dawkę monowalentnej szczepionki przeciwko WZW typu B zaraz po urodzeniu oraz 3 dawki szczepionki Infanrix hexa (w przypadku badania Gatchalian 2007 otrzymały dodatkowo 1 dawkę szczepienia uzupełniającego).</p> <p>Pięć z sześciu badań włączonych do przeglądu Dolhain 2019 (Lalwani 2017, Kosalaraksa 2011, Wood 2010, Clinical trial 217744, Gatchalian 2007) nie zostało włączonych do niniejszego raportu HTA z powodu: nieadekwatnej interwencji (koadministracja ze szczepionką PCV7): Kosalaraksa 2011, Wood 2010; nieadekwatnej grupy kontrolnej Lalwani 2017 oraz Gatchalian 2007, z kolei badanie Clinical trail 217744 nie jest pracą opublikowaną. Na poniższym wykresie przedstawiono zastosowane schematy immunizacji we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach.</p>

Dolhain 2019 (AMSTAR 2: krytycznie niska)



DTPa-HBV-IPV/Hib - *Infanrix hexa* (GSK); DTPa-IPV/Hib - *Infanrix-IPV/Hib* (GSK);
DTPa-IPV-Hep B-PRP-T – *Hexaxim*

Jedynie badanie Cheng 2004 zostało włączone do niniejszego raportu i szczegółowo opisane w rozdziale 5 (porównanie szczepionki *Infanrix hexa* względem szczepionki 5w1: *Infanrix-IPV/HIB*) i jest zgodna z wynikami z przeglądu Dolhain 2019.

Synteza danych Jakościowa

Źródło finansowania GlaxoSmithKline Biologicals SA

Wyniki skuteczności: immunogenność

Table 1. Immunogenicity of the different vaccination schedules with respect to diphtheria, tetanus, pertussis, poliovirus types 1, 2 and 3, and *Haemophilus influenzae* type b.

Region	Study	Country	N	Vaccination schedule	Anti-D ≥ 0.1 IU/mL, % (95% CI)	Anti-T ≥ 0.1 IU/mL, % (95% CI)	Anti-PT ≥5 IU/mL, % (95% CI)	Anti-PRN ≥5 IU/mL, % (95% CI)	Anti-FHA ≥5 IU/mL, % (95% CI)	Anti-polio type 1 ≥ 1 IU, % (95% CI)	Anti-polio type 2 ≥ 1 IU, % (95% CI)	Anti-polio type 3 ≥ 1 IU, % (95% CI)	Anti-PRP ≥0.15 µg/mL, % (95% CI)	Anti-PRP ≥1 µg/mL, % (95% CI)
4 doses of HBV-containing vaccine: birth dose plus 3-dose primary vaccination schedule														
SEAR	Lalwani et al. 2017 [24]	India	224	0-10-14 w	100 (96.5-100)	100 (96.5-100)	100 (96.5-100)	100 (96.5-100)	100 (96.5-100)	100 (96.3-100)	100 (96.3-100)	98.8 (92.7-100)	99.0 (94.8-100)	N/A
				2-4-6 m	100 (96.6-100)	100 (96.6-100)	100 (96.6-100)	100 (96.6-100)	100 (96.6-100)	100 (96.3-100)	100 (96.0-100)	98.4 (92.4-100)	99.1 (94.8-100)	N/A
WPR	Cheng et al. 2004 [22]	Singapore	150	1.5-3.5 m	100 (94.4-100)	100 (94.4-100)	100 (94.4-100)	100 (94.4-100)	100 (94.4-100)	98.4 (91.5-100)	100 (94.3-100)	100 (92.6-100)	100 (94.4-100)	89.9 (75.0-94.8)
	Kosalaraksa et al. 2011 [26]	Thailand	412	2-4-6 m	95.3 (88.1-100.0)	100.0 (96.1-100.0)	N/A	N/A	N/A	100.0 (98.0-100.0)	100.0 (98.0-100.0)	99.5 (93.0-100.0)	96.3 (92.6-99.9)	71.1 (64.0-77.4)
	Wood et al. 2010 [28]	Australia	76	2-4-6 m	100	100	100	95	100	N/A	N/A	N/A	80.5	47.4
	Clinical Trial 217744/069 [25]	China (Taiwan)	140	1.5-3.5-6 m	100.0 (94.5-100)	100.0 (94.5-100)	100.0 (94.5-100)	100.0 (94.5-100)	100.0 (94.5-100)	N/A	N/A	N/A	100.0 (94.5-100)	80.0 (81.0-96.5)
	Gatchalian et al. 2007 [22]	Philippines	320	0-10-14 w	95.5 (94.8-99.8)	100 (97.3-100)	N/A	N/A	N/A	99.2 (96.8-100)	94.5 (89.1-97.8)	99.2 (96.7-100)	96.3 (91.6-99.8)	67.4 (58.2-75.2)
3 doses of HBV-containing vaccine: birth dose plus 2-dose primary and booster vaccination schedule														
WPR	Gatchalian et al. 2007 [22]	Philippines	320	0-10-14 w	100 (96.7-100)	99.1 (96.0-100)	N/A	N/A	N/A	100 (96.0-100)	100 (96.0-100)	100 (96.8-100)	100 (96.7-100)	99.1 (91.1-100)

n, number of study participants; w, week; m, month; CI, confidence interval; N/A, non-applicable; IU/mL, international units per milliliter; IU/mL, enzyme-linked immunosorbent assay units per milliliter; anti-D, anti-diphtheria toxin antibody; anti-T, anti-tetanus toxin antibody; anti-PT, anti-pertussis toxin antibody; anti-PRN, anti-pertactin antibody; anti-FHA, anti-filamentous haemagglutinin antibody; Hib-PRP, *Haemophilus influenzae* type b-polyribosylphosphate antibody; Hib, *Haemophilus influenzae* type b; DTPa-IPV/Hib, *Infanrix hexa* (GSK); DTPa-IPV/Hib, *Infanrix-IPV/Hib* (GSK); DTPa-IPV-Hep B-PRP-T, batch number 0110; Hexaxim (Sanofi Pasteur)

Dolhain 2019 (AMSTAR 2: krytycznie niska)	
Wyniki	
Wnioski	<p>Wyniki przeglądu wskazują, że zastosowanie szczepionki 6w1 <i>Infanrix hexa</i> wykazuje zbliżoną immunogenność oraz porównywalny profil bezpieczeństwa względem szczepionki 5w1: <i>Infanrix-IPV/Hib</i>. Powyższe wnioski są zgodne z wnioskami przedstawionymi w niniejszym raporcie HTA.</p> <p>Na podstawie 6 badań RCT włączonych do przeglądu <i>Dolhain 2019</i> wykazano, że niemowlęta, które otrzymały szczepionkę monowalentną przeciw WZW typu B zaraz po urodzeniu oraz 3 lub 4 dawki szczepionki <i>Infanrix hexa</i> uzyskały wysoką seroprotekcję (niezależnie od analizowanych antygenów szczepionki), przy zachowaniu klinicznie akceptowalnego profilu bezpieczeństwa. Wnioski omawianego przeglądu stanowią zatem istotne dane w zakresie oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa szczepionki <i>Infanrix hexa</i> w populacji pacjentów pochodzących z regionu Azji Południowo-Wschodniej oraz zachodniego Pacyfiku.</p> <p>Autorzy przeglądu podkreślają, że uzyskane wyniki wspierają zastosowanie szczepionki <i>Infanrix hexa</i> zgodnie z istniejącymi krajowymi zaleceniami obszaru Azji oraz Pacyfiku, celem zmniejszenia liczby wstrzyknięć w okresie niemowlęcym.</p>

* Powyższe kryterium przekłada się na przyjęcie ≥4 dawek szczepionki przeciwko WZW typu B, która jest jednym z antygenów szczepionki *Infanrix hexa*. Do przeglądu włączano zatem badania, gdzie dzieci otrzymywały po urodzeniu monowalentną szczepionkę przeciw WZW typu B oraz 3 dawki szczepionki *Infanrix hexa* (w ramach szczepienia pierwotnego) oraz 1 dawkę szczepienia uzupełniającego

Tabela 7 Przegląd systematyczny – *Dolhain 2020* [21]

Dolhain 2020 (AMSTAR 2: krytycznie niska)	
Kryteria włączenia i wyłączenia	<p>Cel: Ocena immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki <i>Infanrix hexa</i> podawanej w koadministracji ze szczepionkami przeciwko pneumokokom, meningokokom, rotawirusom lub odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej.</p> <p>Populacja: Zdrowe niemowlęta i dzieci do 2 roku życia.</p> <p>Oceniana interwencja: szczepionka <i>Infanrix hexa</i> podawana w koadministracji ze szczepionkami przeciwko: pneumokokom, meningokokom, rotawirusom lub odrze, śwince, różyczce, ospie wietrznej.</p> <p>Komparator: brak ograniczeń.</p> <p>Rodzaj badania: Badania kliniczne.</p> <p>Punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Immunogenność i/lub bezpieczeństwo. <p>Restrykcje językowe: Język angielski.</p> <p>Z przeglądu wyłączano: badania, w których nie oceniano szczepionki <i>Infanrix hexa</i>; koadministracja szczepionki <i>Infanrix hexa</i> wyłącznie z 7-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom (PCV7) – brak innej koadministracji.</p>

Dalhain 2020 (AMSTAR 2: krytycznie niska)	
Wyszukiwanie	<p>Bazy medyczne: <i>PubMed</i></p> <p>Okres objęty wyszukiwaniem: brak informacji*</p> <p>Słowa kluczowe: <i>'DTPa-HBV-IPV/Hib OR Infanrix hexa OR DTPa-HBVIPV//Hib OR DTPa-HBV-IPV/Hib'</i></p> <p>*Autorzy wskazują, że w przeglądzie na etapie strategii wyszukiwania nie zastosowano limitów na datę wyszukiwania oraz język. Z przeglądu wynika, że okres uwzględnionych danych to ostatnie 18 lat, czyli okres 2000 – 2019.</p>
Wyniki wyszukiwania	<p>W wyniku zastosowanego wyszukiwania odnaleziono 153 rekordów, z czego do przeglądu <i>Dalhain 2020</i> włączono 40 publikacji opisujących 34 badania kliniczne (<i>Tejedor 2004, 2006, Schmitt 2008, Tejedor 2004, Szenborn 2013, Thollot 2014, Habermehl 2010, Merino Arribas 2017, 2018, Vesikari 2013, Knuf 2011, Gossger 2012, Vesikari 2013, Prymula 2014, Esposito 2014, Lagos 2011, Wysocki 2009, Knuf 2009, Chevallier 2009, Van den Bergh 2011, 2016, Falup-Pecurariu 2017, Lin 2012, Wijmenga-Monsuur 2015, Ruiz-Palacios 2011, Huu 2013, Prymula 2017, Prymula 2009, Esposito 2010, Martinon-Torres 2012, Wysocki 2017, Kieninger 2010, Gimenez-Sanchez 2011, Silfverdal 2016, Vesikari 2010, Ciarlet 2009, Zapp 2007, Vesikari 2010, Deichmann 2015, Vesikari 2017</i>), w których uczestniczyło łącznie 21 513 pacjentów.</p> <p>Większość włączonych badań było finansowanych lub wspieranych przez GSK (łącznie 21 badań), pozostałe 13 badań zostały sfinansowane przez inne firmy/instrukcje farmaceutyczne (w tym 1 badanie nie wskazuje na źródło finansowania). Zidentyfikowane badania kliniczne zostały przeprowadzone w 22 krajach Europy, Ameryki Północnej oraz Południowej oraz Azji (w tym również w Polsce). W 31 oraz 33 badaniach przedstawiono odpowiednio wyniki dotyczące oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki <i>Infanrix hexa</i>.</p> <p>Spśród badań włączonych do przeglądu <i>Dalhain 2020</i>, do niniejszej analizy (raportu HTA) włączono następujące badania kliniczne: <i>Tejedor 2004, 2006, Tejedor 2004, Szenborn 2013, Thollot 2014, Merino Arribas 2017, 2018, Wysocki 2009, Knuf 2009, Chevallier 2009, Van den Bergh 2011, 2016, Falup-Pecurariu 2017, Lin 2012</i> (dodatkowa ocena bezpieczeństwa), <i>Huu 2013, Prymula 2017, Martinon-Torres 2012, Kieninger 2010, Gimenez-Sanchez 2011, Ciarlet 2009, Vesikari 2017</i>. Powodem nie uwzględnienia w raporcie innych badań jest nieadekwatna interwencja: nieadekwatne szczepienie skojarzone (z szczepionką nie uwzględnioną w predefiniowanych kryteriach włączenia np. przeciwko meningokokom: <i>Bexsero, Menjugate</i>; pneumokokom: <i>PCV7</i>, czy <i>śwince, odrze, różyczce, ospie wietrznej: Priorix, ProQuad</i>) lub podanie szczepionek w nieadekwatnym schemacie (np. 2+1, tzn. 2 dawki w ramach szczepienia pierwotnego i 1 jako szczepienie uzupełniające), brak przedstawionego schematu dawkowania.</p> <p>W przeglądzie <i>Dalhain 2020</i> nie zidentyfikowano innych badań, które mogłyby spełniać kryteria włączenia do AKL.</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki z przeglądu <i>Dalhain 2020</i>, dotyczące zaktadanego schematu PIC05 w niniejszym opracowaniu. Szczegółowe wyniki z poszczególnych badań włączonych do przeglądu <i>Dalhain 2020</i> są zgodne z wynikami uzyskanymi w niniejszym przeglądzie i zostały opisane w głównej analizie (rozdziały: 11, 12, 13, 14, 15, 16).</p>
Synteza danych	Jakościowa
Źródło finansowania	<i>GlaxoSmithKline Biologicals SA</i> .
Wyniki	<p>Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionkami przeciwko rotawirusom</p> <p>Po zastosowaniu szczepionki <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji ze szczepionkami przeciwko rotawirusom zaobserwowano wysoki poziom przeciwciał oraz wysoki wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do antygenów szczepionki <i>Infanrix hexa</i> (wnioski na podstawie 3 badań).</p> <p>Wyniki badania <i>Ciarlet 2009</i> wskazują, że szczepionka <i>Infanrix hexa</i> podawana łącznie ze szczepionką <i>RotaTeq</i> jest nie gorsza, niż sama szczepionka <i>Infanrix hexa</i> w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji dla antygenu HBs oraz Hib (anty-PRP) uzyskanego po szczepieniu pierwotnym.</p> <p>Reaktogenność oraz profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji podawanej w koadministracji ze szczepionkami przeciwko rotawirusom jest klinicznie akceptowalny.</p>

Dalhain 2020 (AMSTAR 2: krytycznie niska)	
	<p>Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionkami przeciwko pneumokokom</p> <p>Administracja szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionkami przeciwko pneumokokom jest zazwyczaj zalecana podczas tej samej wizyty. Ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa schematu zawierającego ww. skojarzenie szczepionek opierała się na wynikach 16 badań. Wyniki dostępnych badań klinicznych wykazały, że Infanrix hexa podawany w koadministracji z szczepionkami pneumokokowymi prowadzi do uzyskania wysokiego odsetka dzieci, u których uzyskano stężenie ochronnych swoistych przeciwciał (seroprotekcję) po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym.</p> <p>Profilaktyczne podawanie paracetamolu przed lub wkrótce po podaniu szczepionki może zmniejszyć częstość oraz intensywność NOP, w tym gorączki (zalecany szczególnie u dzieci z zaburzeniami napadowymi lub z wcześniejszą historią drgawek przebiegających z gorączką). W niektórych badaniach zaobserwowano ponadto, że podanie paracetamolu w momencie szczepienia było związane ze zmniejszeniem odpowiedzi immunologicznej na niektóre antygeny, ale nie wpłynęło to na wskaźniki seroprotekcji.</p>
	<p>Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionkami przeciwko meningokokom</p> <p>Ponad 4000 niemowląt oraz dzieci otrzymało immunizację szczepionką Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionkami przeciwko meningokokom (Meningitec, Nimenrix, NeisVac-C).</p> <p>Wysoki poziom seroprotekcji uzyskano po równoczesnym podaniu szczepionki Infanrix hexa i szczepionek przeciw meningokokom. Uzyskane wyniki w grupie niemowląt otrzymujących Infanrix hexa w koadministracji, nie różnią się od wyników uzyskanych przy zastosowaniu jedynie szczepionki Infanrix hexa. Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych, które uznano za związane z zastosowanymi szczepionkami. Oceniana koadministracja nie ma wpływu na immunogenność szczepionki Infanrix hexa.</p>
Wnioski	<p>Liczne badania kliniczne (34 badań przeprowadzonych w 22 krajach) potwierdzają, że podanie szczepionki Infanrix hexa w koadministracji z innymi szczepionkami nie wpływa negatywnie na immunogenność ani bezpieczeństwo stosowanych szczepionek.</p> <p>Po zastosowaniu szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionkami przeciwko rotawirusom, pneumokokom, meningokokom zaobserwowano wysoki poziom przeciwciał oraz wysoki wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do antygenów szczepionki Infanrix hexa (tj. błonicy, tężca, polio, krztuśca, WZW typu B oraz Hib). Jednoczesne podawania szczepionek było dobrze tolerowane, a obserwowane ogólne niepożądane odczyny poszczepienne ustępowały po zastosowaniu profilaktyki z użyciem paracetamolu.</p>

Tabela 8 Przegląd systematyczny – Mukherjee 2021 [101]

Mukherjee 2021 (AMSTAR 2: krytycznie niska)	
Kryteria włączenia	<p>Cel: Ocena reaktywności oraz bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa względem wysokoskojrzonych szczepionek 6w1: Hexacima (Hexaxim), Vaxelis – przegląd systematyczny z metaanalizą w oparciu o randomizowane badania <i>head-to-head</i> (h2h)</p> <p>Populacja: Zdrowe niemowlęta i dzieci (populacja wynikająca z zastosowania immunizacji przeciw antygenom obecnym w szczepionce Infanrix hexa).</p> <p>Oceniane interwencje: Szczepionka Infanrix hexa stosowana osobno lub w koadministracji z innymi szczepionkami (schemat 3+1; 2+1)</p> <p>Komparator: Hexacima (Hexaxim), Vaxelis*</p> <p>Rodzaj badania: Opublikowane badania kliniczne z randomizacją bezpośrednio porównujące ww. szczepionki**</p> <p>Punkty końcowe: Bezpieczeństwo: utraty z badania^a, spodziewane NOP^a: miejscowe (ogółem, ból, zaczerwienienie, obrzęk) i ogólne (gorączka, sennaść, drażliwość, płacz, utrata apetytu, wymioty) oraz niespodziewane NOP, SAEs</p> <p>Restrykcje językowe: Brak</p>
Wyszukiwanie	<p>Bazy medyczne: Embase, Pubmed (Medline), BioSciences Information Service, the Cochrane Library, Clinicaltrials.gov, the International Clinical Trials Registry Platform, the GSK i Sanofi Pasteur clinical trial, referencje z wybranych badań.</p> <p>Okres objęty wyszukiwaniem: do 31 stycznia 2019 r.</p>
Wyniki wyszukiwania	<p>W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 596 abstraktów, wśród których 9 publikacji (opisujących wyniki 11 RCT) włączono wstępnie do przeglądu systematycznego, z czego finalnie 6 RCT włączono do ekstrakcji danych oraz statystycznej agregacji danych (metaanalizy)**: Becerra Aquino 2012 [6], Lanata 2012 [44], Prymula 2018 [67], Kosalaraksa 2011 [75], Lopez 2017 [87], Vesikari 2017 [168].</p> <p>Powyższe badania oceniały immunogenność i bezpieczeństwo szczepionek 6w1: Infanrix hexa vs Hexacima podawanych w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego w schematach: 2+1 lub 3+1. Do ekstrakcji danych (metaanalizy) autorzy przeglądu uwzględnili wyniki punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa (wskazane powyżej) występujących <u>po podaniu szczepienia pierwotnego</u> (nie przeprowadzono metaanalizy wyników po podaniu szczepienia uzupełniającego).</p> <p>Badania Kosalaraksa 2011, Lopez 2017, Vesikari 2017 zostały wyłączone z niniejszego raportu HTA z powodu nieadekwatnej interwencji (koadministracja ze szczepionką PCV7: Kosalaraksa 2011 oraz Lopez 2017; schemat 2+1: Vesikari 2017). Pozostałe 3 RCT zostały włączone do oceny efektywności eksperymentalnej szczepionki Infanrix hexa porównywanej względem szczepionki Hexacima (Rozdział 6 oraz 7).</p> <p>Mając na uwadze predefiniowane kryteria włączenia dla niniejszego wniosku refundacyjnego poniżej przedstawiono wyniki dla porównania Infanrix hexa vs Hexacima, dla którego autorzy przeglądu przeprowadzili metaanalizę.</p>

Mukherjee 2021 (AMSTAR 2: krytycznie niska)						
	Badanie	Interwencja	Koadministracja	Okres obserwacji	Kraj	N (włączona do badania)
	<i>Becerra Aquino 2012</i>	Infanrix hexa (DT3aP-HBV-IPV-Hib) Hexacima (DT2aP-HBV-IPV-Hib)	Brak	2, 4, 6 msc (szczepienie pierwotne) 15-18 msc (dawka uzupełniająca)	Meksyk	1 189 pts.
	<i>Lanata 2012</i>	Infanrix hexa (DT3aP-HBV-IPV-Hib) Hexacima (DT2aP-HBV-IPV-Hib)	Brak	2, 4, 6 msc (szczepienie pierwotne)	Peru	263 pts.
	<i>Prymula 2018</i>	Infanrix hexa (DT3aP-HBV-IPV-Hib) Hexacima (DT2aP-HBV-IPV-Hib)	PVCL3 + RV	2, 3, 4 msc (szczepienie pierwotne) 11-15 msc (dawka uzupełniająca)	Niemcy Czechy	529 pts.
	<i>Kosalaraksa 2011</i>	Infanrix hexa (DT3aP-HBV-IPV-Hib) Hexacima (DT2aP-HBV-IPV-Hib)	PCV7	2, 4, 6 msc (szczepienie pierwotne)	Tajlandia	412 pts.
	<i>Lopez 2017</i>	Infanrix hexa (DT3aP-HBV-IPV-Hib) Hexacima (DT2aP-HBV-IPV-Hib)	PCV7	2, 4, 6 msc (szczepienie pierwotne) 12-24 msc (dawka uzupełniająca)	Kolumbia Kostaryka	1 375 pts.
	<i>Vesikari 2017</i>	Infanrix hexa (DT3aP-HBV-IPV-Hib) Hexacima (DT2aP-HBV-IPV-Hib)	PCV13	3, 5 msc (szczepienie pierwotne) 11-12 msc (dawka uzupełniająca)	Szwecja Finlandia	546 pts.
Synteza danych	Ilościowa (metaanaliza) i jakościowa.					
Źródło finansowania	GlaxoSmithKline Biologicals SA					
Wyniki analizy- bezpieczeństwa	Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne (ogólne i miejscowe) - metaanaliza z wszystkich badań (6 RCT) ±					
	Punkt końcowy	Infanrix hexa vs Hexacima : OR (95% CI)	Z (p-value)	Ocena heterogeniczności		
				Cochrane Q		I ²
	Miejscowe NOP 3. stopnia	0,81 (0,64; 1,01)	1,83 (p=0,067)	0,21 (df=3; p=0,98)		0,00%
	Ogólne NOP 3. stopnia	0,71 (0,58; 0,88)	3,22 (p=0,001)	0,08 (df=3; p=0,99)		0,00%
	Ból ogółem	0,74 (0,62; 0,89)	3,2 (p=0,001)	1,15 (df=3; p=0,95)		9,89%
	Zaczerwienienie ogółem	0,72 (0,63; 0,83)	4,59 (p<0,0005)	0,44 (df=3; p=0,99)		0,00%
	Obrzęk ogółem	0,86 (0,74; 0,99)	2,09 (p=0,037)	0,48 (df=3; p=0,99)		0,00%
	Gorączka ogółem	0,67 (0,54; 0,83)	3,7 (p<0,0005)	0,82 (df=3; p=0,98)		48,67%
	Senność ogółem	0,82 (0,71; 0,94)	2,74 (p=0,006)	0,30 (df=3; p>0,995)		0,00%
	Drażliwość ogółem	0,82 (0,69; 0,98)	2,24 (p=0,025)	1,30 (df=3; p=0,93)		0,0%
	Płacz ogółem	0,72 (0,61; 0,84)	4,13 (p<0,0005)	0,34 (df=3; p>0,995)		0,0%
	Utrata apetytu ogółem	0,83 (0,72; 0,95)	2,63 (p=0,008)	0,14 (df=3; p>0,995)		0,0%
	Wymioty ogółem	0,96 (0,83; 1,11)	0,59 (p=0,556)	0,21 (df=3; p>0,995)		0,0%
Utrata z badania ogółem	0,98 (0,6; 1,61)	0,08 (p=0,93)	0,14 (df=4; p>0,995)		0,00%	
Zjedynie w przypadku oceny miejscowych NOP 3. stopnia oraz ogólnych NOP 3. stopnia statystyczna agregacja danych obejmowała dostępne dane z 4 RCT [<i>Becerra Aquino 2012, Prymula 2018, Lopez 2017, Vesikari 2017</i>], w przypadku pozostałych punktów końcowych dostępne były dane dla 6 RCT.						

Mukherjee 2021 (AMSTAR 2: krytycznie niska)

Spodziewane niepożądane odczyny poszczeniowe (ogólne i miejscowe) - metaanaliza z wyłączeniem badania Vesikari 2017

Punkt końcowy	Infanrix hexa vs Hexacima : OR (95% CI)	Z (p-value)	Ocena heterogeniczności	
			Cochrane Q	I ²
Miejscowe NOP 3. stopnia	0,7 (0,53; 0,92)	-2,549 (p=0,011)	0,137 (df=2, p=0,934)	0,00%
Ogólne NOP 3. stopnia	0,7 (0,55; 0,89)	-2,971 (p=0,003)	0,071 (df=2, p=0,965)	0,00%
Ból ogółem	0,79 (0,66; 0,94)	-2,575 (p=0,01)	1,13 (df=4, p=0,889)	0,00%
Zaczerwienienie ogółem	0,73 (0,63; 0,85)	-4,143 (p=0)	0,428 (df=4, p=0,98)	0,00%
Obrzęk ogółem	0,83 (0,71; 0,98)	-2,265 (p=0,024)	0,465 (df=4, p=0,977)	0,00%
Gorączka ogółem	0,71 (0,58; 0,88)	-3,118 (p=0,002)	0,632 (df=4, p=0,96)	40,08%
Senność ogółem	0,82 (0,7; 0,96)	-2,505 (p=0,012)	0,196 (df=4, p=0,996)	0,00%
Drażliwość ogółem	0,84 (0,71; 1,01)	-1,855 (p=0,064)	0,297 (df=4, p=0,99)	0,00%
Płacz ogółem	0,7 (0,59; 0,82)	-4,268 (p=0)	0,267 (df=4, p=0,992)	0,00%
Utrata apetytu ogółem	0,8 (0,69; 0,93)	-2,831 (p=0,005)	0,135 (df=4, p=0,998)	0,00%
Wymioty ogółem	0,94 (0,81; 1,1)	-0,745 (p=0,457)	0,18 (df=4, p=0,996)	0,00%
Utrata z badania ogółem	0,86 (0,49; 1,33)	-0,505 (p=0,614)	0,067 (df=3, p=0,995)	0,00%

Wnioski

Obliczone ilorazy szans (OR; 95%CI) na podstawie przeprowadzonej metaanalizy porównującej Infanrix hexa względem Hexacima wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji w ocenie następujących punktów końcowych: ogólne NOP 3. stopnia (0,71; 0,58-0,88), zaczerwienienie (0,72; 0,63-0,83), ból (0,74; 0,62-0,89), obrzęk (0,86; 0,74-0,99), gorączka (0,67; 0,54-0,83), płacz (0,72; 0,61-0,84), senność (0,82; 0,71-0,94), drażliwość (0,82; 0,69-0,98), utrata apetytu (0,83; 0,72-0,95). W przypadku pozostałych punktów końcowych (wymioty, miejscowe NOP 3. stopnia, utrata z badania ogółem) nie uzyskano znaczącości statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami.

Częstość występowania miejscowych – injection site (ból, zaczerwienienie, obrzęk) oraz ogólnych - systemic (gorączka, płacz, senność, utrata apetytu, drażliwość) spodziewanych - solicited (predefiniowanych) odczynów poszczeniowych była istotnie niższa po zastosowaniu szczepionki Infanrix hexa w porównaniu do szczepionki Hexacima (niższa szansa wystąpienia ww. NOP w grupie ocenianej interwencji).

Podsumowując, w oparciu o wyniki przeprowadzonej metaanalizy badań RCT można stwierdzić, iż profil bezpieczeństwa (reaktogenność) szczepionki Infanrix hexa jest lepszy od szczepionki Hexacima w zakresie analizowanych punktów końcowych.

Autorzy przeglądu Mukherjee 2021 wskazują, że jest to pierwsza taka analiza, oceniająca reaktogenność ww. szczepionek w oparciu o wyniki badań RCT (h2h). Do tej pory, opublikowane były jedynie dane, w których porównywano immunogenność ww. szczepionek (tj. wykazano, że szczepionka Hexacima ma co najmniej porównywalną immunogenność w porównaniu z Infanrix hexa).

*Finalnie autorzy przeglądu nie przeprowadzili metaanalizy w porównaniu ze szczepionką Vaxelis, ponieważ kryteria włączenia do ekstrakcji danych/metaanalizy zakładały włączenie co najmniej 3 RCT /szczepionkę. Dla szczepionki Vaxelis zidentyfikowano jedynie 2 RCT; ** Kryteria włączenia w zakresie ekstrakcji danych wymagały włączenia co najmniej trzech RCT dla każdej analizowanej szczepionki lub porównania. *Dla tych zdarzeń niepożądanych została przeprowadzona statystyczna agregacja danych; pozostałe punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w formie opisowej.

4. WYNIKI PRZEGLĄDU EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 2848 abstraktów, wśród których do raportu włączono łącznie 29 badań opisanych w 41 publikacjach.

Do analizy głównej włączono 6 RCT (8 publikacji), w których immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki *Infanrix hexa* bezpośrednio porównywano ze szczepionką:

- *Infanrix*/IPV/Hib podawaną w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B (3 RCT; 5 publikacji: *Aristegui 2003* [4], *Cheng 2004* [14], *Zepp 2004* [99], *Heininger 2007* [28], *Saenger 2005* [73]);
- *Hexacima* (3 RCT: *Becerra Aquino 2012* [6], *Lanata 2012* [44], *Prymula 2018* [67]).

Nie zidentyfikowano badań RCT bezpośrednio porównujących *Infanrix hexa* ze szczepionką *Pentaxim* z doszczepieniem HBV. Przeprowadzono zatem analizę pośrednią metodą Buchera przez wspólną grupę referencyjną. W tym celu, w pierwszej kolejności dokonano bezpośredniego porównania:

- a) szczepionki *Infanrix hexa* ze szczepionką *Hexacima* na podstawie dwóch badań z randomizacją: *Lanata 2012* [44] oraz *Becerra Aquino 2012* [6] (Rozdział 6);
- b) szczepionki *Pentaxim* (z doszczepieniem monowalentną szczepionką *Engerix-B*) ze szczepionką *Hexacima* na podstawie dwóch badań z randomizacją (3 publikacje: *Ceyhan 2017* [12], *Tregnaghi 2011* [88], *Tregnaghi 2012* [87] (Rozdział 8);

a następnie bazując na uzyskanych wynikach, przeprowadzono pośrednią analizę porównawczą metodą Buchera przez wspólną grupę referencyjną *Hexacima*.

Dodatkowo, celem przedstawienia pełnej oceny efektywności klinicznej ocenianej szczepionki do niniejszego opracowania włączone zostaną badania oceniające *Infanrix hexa* w populacji z grupy ryzyka (5 badań; 8 publikacji): dzieci urodzone przedwcześnie lub/i z niską masą urodzeniową (*Omeñaca 2005* [61], *Omeñaca 2011* [63], *Martinon-Torres 2015* [48], *Vazquez 2008* [91], *Rouers 2020* [71]) oraz badania oceniające szczepionkę *Infanrix hexa* podawaną w koadministracji (16 RCT opisanych w ramach 22 publikacji) z:

- rotawirusami (1 RCT: *Ciarlet 2009* [17]),
- pneumokokami (4 RCT; 6 publikacji: *Huu 2013* [31], *Kieninger 2010* [38] z dodatkową publikacją *Gimenez-Sanchez 2011* [25], *Vesikari 2017a* [92], *Prymula 2017* [68] z dodatkową publikacją *Carmona Martinez 2019* [11]);
- meningokokami (4 RCT; 5 publikacji: *Tejedor 2004* [85], *Tejedor 2006* [83], *Tejedor 2007* [84], *Schmitt 2007* [75], *Wysocki 2010* [95]);
- meningokokami i /lub pneumokokami (5 RCT; 8 publikacji: *Wysocki 2009* [96] z dodatkową publikacją *Chevallier 2009* [15] oraz publikacją *Knuf 2009* [41], *Gimenez-Sanchez 2011* [25], *Martinon-Torres 2012* [47], *Poellabauer 2013* [65], *Merino-Arribas 2017* [50] z dodatkową publikacją *Merino-Arribas 2018* [51]);
- rotawirusami i/lub pneumokokami (2 RCT: *Szenborn 2013* [80], *Klein 2019* [40]).

W celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa uwzględniono dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB i FDA. Ponadto, włączono opublikowane badania obserwacyjne/interwencyjne bez grupy kontrolnej (*Lackmann 2004*, *Kemmeren 2017*, *Lin 2012*, *Puente 2020*), case report/case series (*Gorczyca 2014*,

Vigo 2017, Kienast 2008, Sonczyk-Zapała 2013, Heininger 2016, Mantadakis 2010, Agier 2019) oceniające bezpieczeństwo szczepionki *Infanrix hexa*.

Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność praktyczną szczepionki *Infanrix hexa* podawanej w schemacie 3+1. Przy czym należy podkreślić, iż w rozdziale dotyczącym populacji dzieci urodzonych przedwcześnie oraz do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono m.in. badania obserwacyjne analizujące ocenianą szczepionkę w rutynowej praktyce klinicznej.

Poszczególne etapy selekcji badań do analizy wraz z powodami wykluczenia zostały przedstawione w załączniku (Rozdział 20.3) na diagramie PRISMA [52]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był całkowity.

5. OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (EKSPERYMENTALNEJ) SZCZEPIONKI INFANRIX HEXA W PORÓWNANIU ZE SZCZEPIONKĄ INFANRIX-IPV/HIB

5.1. Wyniki wyszukiwania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 3 randomizowane badania kliniczne bez zaślepienia (*Aristegui 2003* [4], *Cheng 2004* [14], *Zepp 2004* [99, 28, 73]) spełniające kryteria włączenia do analizy głównej niniejszego raportu.

Przedmiotem analizy ww. badań stanowiła ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib (*Infanrix hexa*) w porównaniu ze szczepionką 5w1 DTPa-IPV/Hib (*Infanrix-IPV/HIB*) podawaną w koadministracji z monowalentną szczepionką przeciw WZW typu B w populacji zdrowych dzieci. Schemat szczepienia zastosowany w badaniach był zgodny z dawkowaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla danej szczepionki.

W badaniu *Zepp 2004* [99] opisano 2 badania RCT (A i B), w których oceniono pierwotne szczepienie (3, 4 i 5 msc) wysokoskojarzonymi szczepionkami (*Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib+HBV*). Ponadto, odnaleziono 2 publikacje (*Heininger 2007* [28], *Saenger 2005* [73]), w których przedstawiono skuteczność (immunogenność) i bezpieczeństwo szczepienia uzupełniającego w populacji dzieci z badania *Zepp 2004*.

- W opracowaniu *Heininger 2007* oceniono szczepienie uzupełniające szczepionką *Infanrix hexa* w 12-18 msc życia u dzieci z badania A. Dodatkowo analizowano długotrwałe utrzymywanie się przeciwciał u dzieci wieku 4-6 lat po szczepieniu uzupełniającym (zarówno u dzieci z badania *Zepp 2004* jak i *Saenger 2005*).
- W publikacji *Saenger 2005* poddano również ocenie szczepienia uzupełniające szczepionkami *Infanrix hexa* oraz *Infanrix-IPV/HIB* w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B w 12-18 msc życia, do których włączono dzieci z badania B oraz z badania postmarketingowego szczepionki *Infanrix hexa* w porównaniu z *Infanrix-IPV/Hib+HBV* (bezpieczeństwo).

W innym badaniu włączonym do analizy (*Cheng 2004*) również bezpośrednio porównywano w ramach szczepienia pierwotnego szczepionkę *Infanrix hexa* z *Infanrix-IPV/HIB*, przy czym wszystkie dzieci przy urodzeniu otrzymywały szczepienie przeciw WZW typu B.

Z kolei w badaniu *Aristegui 2003* bezpośrednio poddano ocenie skuteczność (immunogenność) oraz bezpieczeństwo pierwotnego szczepienia szczepionką *Infanrix hexa* w porównaniu z *Infanrix-IPV/Hib+HBV*, przy czym obie szczepionki podawano w 2, 4 i 6 msc życia.

5.2. Metodyka badań

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę badań włączonych do porównania DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) vs DTPa-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B (Infanrix-IPV/Hib+HBV).

Tabela 9 Metodyka badań (Zepp 2004, Arístegui 2003, Cheng 2004)

Parametry	Zepp 2004	Cheng 2004	Arístegui 2003
Nazwa badania	Zepp 2004	Cheng 2004	Arístegui 2003
Sponsor	Nie podano	GlaxoSmithKline Biologicals	SmithKline Beecham SA, Madryt, Hiszpania.
Stan upublicznienia /inne źródła	<p><i>Zepp F, Knuf M, Haininger U, Jahn K, Collard A, Habermehl P, Schuerman L, Sanger R. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. Vaccine 22: 2226-2233, 2004</i></p> <p><i>Inne ródła: Sanger R, Machler G, Potreck M, Zepp F, Knuf M, Habermehl P, Schuerman L. Booster vaccination with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in the second year of life is as safe as concomitant DTPa-IPV/Hib + HBV administered separately. Vaccine 23: 1135-1143, 2005.</i></p> <p><i>Haininger U, Sanger R, Jacquet JM, Schuerman L. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: Safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. Vaccine 25: 1055-1063, 2007</i></p>	<p><i>Cheng HK, Rajadurai VS, Amin Z, Sriram B, Yee MF, Han HH, Bock HL, Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of two regimens of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccines administered to infants primed at birth with hepatitis B vaccine. Southeast Asian J Trop Med Public Health 35: 685-692, 2004.</i></p>	<p><i>Arístegui J, Dal RR, Dez DJ, Mares J, Casanovas JM, García CP, De FE, Van ED, Verdaguer J, De la Flor J, Moraga F, Boceta R, García-Martínez JA. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. Vaccine 21: 3593-3600, 2003.</i></p>

Liczba ośrodków (kraj)	21 ośrodków (Niemcy) - Zapp 2004, 33 ośrodki (Niemcy) - Heininger 2007	1 ośrodek (Singapur)	9 (Hiszpania)	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	II A (2 wieloośrodkowe RCT)	II A	II A	
Metodyka	Randomizacja	Pacjentów poddano randomizacji w stosunku 3:1 (Zapp 2004) Randomizacja w stosunku 1:1 (Saenger 2005 – badanie B) Randomizacja w stosunku 3:1:1 (Saenger 2005 – badanie A)*	Brak informacji	Brak informacji
	Zaślepienie	Brak. Badanie typu otwartego (open-label)	Brak. Badanie typu otwartego (open-label)	Brak. Badanie typu otwartego (open-label)
	Ukrycie kodu randomizacji	Brak informacji	Brak informacji	Brak informacji
	Testowana hipoteza	Non-inferiority*	Brak informacji	Brak informacji
Wielkość próby	<ul style="list-style-type: none"> Nie podano (Zapp 2004) Tak (Saenger 2005)^ 	Brak informacji	Tak**	
Populacja ITT	Zachowana wyłącznie dla punktów końcowych zgony i utraty z badania (Zapp 2004, Saenger 2005).	Nie zachowana	Nie zachowana	
Efekty zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> seroprotekcja lub odpowiedź na szczepienie (krztusiec), średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT); zgony (Zapp 2004-Saenger 2005), utraty dzieci z badania; ciężkie zdarzenia niepożądane (tj. niepożądane odczyny poszczepienne), niepożądane odczyny poszczepienne ogółem lub 3. stopnia, miejscowe i ogólne odczyny poszczepienne lub wymagające interwencji medycznej. 	<ul style="list-style-type: none"> seroprotekcja lub odpowiedź na szczepienie (krztusiec), średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT); ciężkie zdarzenia niepożądane (tj. niepożądane odczyny poszczepienne), niepożądane odczyny poszczepienne ogółem lub 3. stopnia, miejscowe i ogólne odczyny poszczepienne. 	<ul style="list-style-type: none"> seroprotekcja lub odpowiedź na szczepienie (krztusiec), średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT); utraty dzieci z badania; ciężkie zdarzenia niepożądane (tj. niepożądane odczyny poszczepienne), niepożądane odczyny poszczepienne ogółem lub 3. stopnia, miejscowe i ogólne odczyny poszczepienne. 	

Utrata pacjentów ^A	<p>Pacjenci nieuwzględnieni w analizie bezpieczeństwa (badanie A i B):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Infanrix hexa</i> (n=42); ▪ <i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i> (n=12). <p>Powody: zagubienie lub brak danych dot. bezpieczeństwa (n=25), szczepienie zabronione przez protokół badania (n=2), nieprawidłowości przy randomizacji (n=27).</p>	Brak informacji	<p>Pacjenci nieuwzględnieni w analizie bezpieczeństwa:</p> <p><i>Infanrix hexa</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nieotrzymanie trzeciej dawki szczepienia (n=1); ▪ szczepienie zabronione przez protokół badania (n=2). <p><i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ szczepienie zabronione przez protokół badania (n=1); ▪ nieprawidłowości przy randomizacji (n=2). 	
	<p>Pacjenci nieuwzględnieni w analizie immunogenności (badanie A)</p> <p>Powody: brak wyników serologicznych (n=4), niezgodności z kryteriami włączenia/wykluczenia (n=22), otrzymanie leków zabronionych (n=1), niestosowanie się do kalendarza szczepień (n=22), niestosowanie się do kalendarza pobierania krwi (n=32).</p>			
Ocena wiarygodności	JADAD	3/5	1/5	2/5
	Cochrane Collaboration	<ul style="list-style-type: none"> • Niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji (niejasne przypadku utajenia reguły alokacji); • Niskie ryzyko wystąpienia błędu utraty; • Niskie ryzyko błędu raportowania; • Wysokie ryzyko błędu detekcji; • Wysokie ryzyko błędu wykonania; • Niskie ryzyko innego źródła błędów. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wysokie ryzyko wystąpienia błędu selekcji (niejasne przypadku utajenia reguły alokacji); • Wysokie ryzyko wystąpienia błędu utraty; • Wysokie ryzyko błędu detekcji; • Niskie ryzyko błędu raportowania; • Wysokie ryzyko błędu wykonania; • Niskie ryzyko innego źródła błędów. 	<ul style="list-style-type: none"> • Niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji (niejasne przypadku utajenia reguły alokacji); • Niskie ryzyko wystąpienia błędu utraty; • Niskie ryzyko wystąpienia błędu raportowania; • Wysokie ryzyko błędu detekcji; • Wysokie ryzyko błędu wykonania; • Niejasne ryzyko innego źródła błędów.

^Aspełnienie hipotezy *non-inferiority* stwierdzano, gdy górna granica przedziału ufności (90% CI) określająca różnicę w częstości występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych wymagających interwencji medycznej między analizowanymi grupami była nie większa niż 5%. W publikacji *Saenger 2003* dla badania A hipotezę *non-inferiority* spełniono, jeśli górna granica dla testu dwustronnego (90% CI) określająca różnicę w częstości występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych wymagających interwencji medycznej w po podaniu 6-waletniej szczepionki w porównaniu do 3-waletniej szczepionki w szczepieniu uzupełniającym była poniżej 10%. Z kolei dla badania B (*Saenger 2003*) hipoteza *non-inferiority* została spełniona, gdy górna granica przedziału ufności (95%) określająca różnicę w częstości występowania gorączki 3. stopnia była poniżej 0,8%. ^BW celu wykazania hipotezy *non-inferiority* potrzebne jest włączenie 673 pacjentów do grupy DTPa+HBV-IPV/Hib (badanie A). W celu wykazania hipotezy *non-inferiority* potrzebne jest włączenie 3300 pacjentów do grupy DTPa+HBV-IPV/Hib (badanie B). ^CW celu wykazania co najmniej 15% różnicy między grupami potrzebne jest włączenie przynajmniej 118 dzieci przy mocy testu wynoszącym 80%. Aby zrekomensować 10% wskaźnik rezygnacji potrzebnej jest włączenie 124 dzieci na grupę. ^Dw publikacji *Haininger 2007* z analizy immunogenności utracono dzieci z powodu: nieprzestrzegania protokołu badania (n=8), nie stosowania się do kalendarza pobierania krwi (n=3) oraz braku wyników serologicznych (n=1). Z kolei w publikacji *Saenger 2003* nie włączono do analizy bezpieczeństwa 73 dzieci z grupy DTPa+HBV-IPV/Hib oraz 80 z grupy DTPa+IPV/Hib+HBV; ^Ew badaniu A. opisanym w publikacji *Saenger 2003* dzieci zostały zrandomizowane do 3 grup: *Infanrix hexa*, *Infanrix-IPV/Hib +HBV* oraz *Infanrix-IPV/Hib* (grupa nie uwzględniona w niniejszej analizie)

5.3. Heterogeniczność metodologiczna

Wszystkie włączone badania są prospektywnymi (Zepp 2004, Cheng 2004, Arístegui 2003) badaniami z randomizacją, bez zaślepienia, typu *open-label*, przeprowadzonymi w schemacie grup równoległych. A zatem, metodologicznie ww. badania są jednorodne pod względem procedury randomizacji.

Jedynie w badaniu Zepp 2004 zamieszczono opis zastosowanej metody randomizacji. Procedurę randomizacji w zakresie analizowanego porównania (Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV) przeprowadzono w stosunku 3:1.

We wszystkich włączonych badaniach nie zostały przedstawione informacje dotyczące utajnienia kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*).

Analiza ITT nie została zachowana w ocenie immunogenności. W ocenie bezpieczeństwa zachowana dla punktów końcowych zgony oraz utraty pacjentów z badania (Zepp 2004, publikacja Saenger 2005).

Jedynie w badaniu Zepp 2004 przedstawiono hipotezę badawczą. Spełnienie hipotezy *non-inferiority* stwierdzano, gdy górna granica przedziału ufności (90% CI) określająca różnicę w częstości występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych wymagających interwencji medycznej między analizowanymi grupami była nie większa niż 5%.

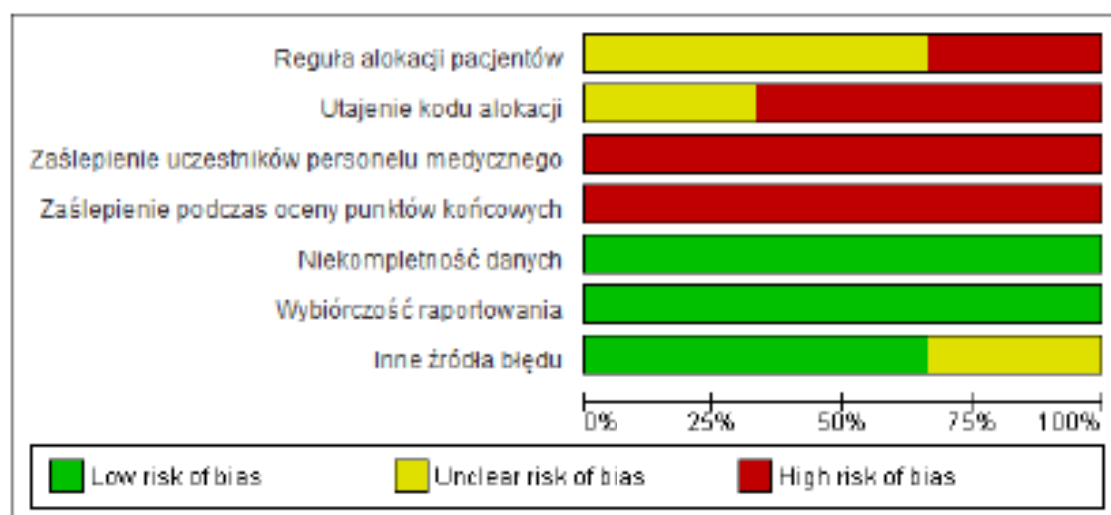
Autorzy dwóch włączonych do przeglądu badań (Zepp 2004, Arístegui 2003) dołączyli opis kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami. Należy podkreślić, iż zakładana we wszystkich badaniach wielkość prób została osiągnięta.

Ocena wiarygodności w skali JADAD wykazała, że analizowane badania kliniczne charakteryzują się niską (Cheng 2004, Arístegui 2003) lub umiarkowaną (Zepp 2004) wiarygodnością. Jakość wszystkich badań została obniżona ze względu na brak zaślepienia. W 2 publikacjach (Cheng 2004, Arístegui 2003) obniżona punktacja wynikała z braku opisu metody randomizacji. Z kolei w badaniu Cheng 2004 nie przedstawiono również opisu utrat pacjentów z badania.

Przeprowadzona analiza wiarygodności wg *Cochrane Handbook* wskazuje, na wysokie ryzyko wystąpienia błędu wykonania oraz detekcji wynikające z braku zaślepienia personelu medycznego, jak i ocenianych punktów końcowych we wszystkich analizowanych badaniach. Źródłem potencjalnego błędu selekcji był brak informacji o utajeniu reguły alokacji. Dodatkowo badanie Cheng 2004 charakteryzowało się wysokim ryzykiem wystąpienia błędu utraty. Szczegółowe dane zawarto na poniższych diagramach.

	Reguła alokacji pacjentów	Ukrycie kodu alokacji	Zaślepienie uczestników personelu medycznego	Zaślepienie podczas oceny punktów końcowych	Niekompletność danych	Wybiórczość raportowania	Inne źródła błędów
Aristegui 2003	?	-	-	-	+	+	?
Cheng 2004	-	-	-	-	-	+	+
Zepp 2004	?	?	-	-	+	+	+

Wykres 1 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (Zepp 2004, Aristegui 2003, Cheng 2004)



Wykres 2 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Zepp 2004, Aristegui 2003, Cheng 2004)

5.4. Populacja

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia z badań.

Tabela 10 Kryteria włączenia/wykluczenia w analizowanych badaniach (Zepp 2004, Arístegui 2003, Cheng 2004)

	Zepp 2004	Arístegui 2003	Cheng 2004
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Niemowlęta (płeć męska i żeńska) w wieku 8-16 tygodni (Zepp 2004); Szczepienie uzupełniające: dzieci w wieku 12 -18 miesięcy, które otrzymały 3 dawki Infanrix hexa lub Infanrix-IPV/Hib+HBV w 3, 4, 5 msc życia (Heininger 2007); Pismna zgoda rodziców na udział dzieci w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> Zdrowe niemowlęta w wieku 8–12 tygodni; Dzieci wcześniej nie szczepione, które nie chorowały na błonice, tężec, WZW typu B, krztusiec, poliomyelitis lub zakażenia wywołane <i>Haemophilus influenzae</i> typ b. 	<ul style="list-style-type: none"> Zdrowe dzieci urodzone przez matki HBsAg (-).
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Dzieci były wykluczone z badania Zepp 2004 w przypadku wystąpienia po podaniu badanych szczepionek następujących zaburzeń: zaburzeń ośrodkowego układu nerwowego, nadwrażliwości, gorączki $\geq 40,3^{\circ}\text{C}$ (mierzonej <i>per rectum</i>), epizodów hipotonii-hiporeaktywności lub niepohamowanego płaczu przez 3h (w ciągu 48h od szczepienia), Przeciwwskazania do stosowania szczepionek zgodne z ChPL badanych szczepionek (w tym: nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki, encefalopatia nieznanego pochodzenia) -Solinger 2005; 30 dni przed szczepieniem uzupełniającym wystąpienie gorączki lub choroby przebiegającej z gorączką, drgawki w wywiadzie, przewlekła choroba autoimmunologiczna - Heininger 2007. 	<ul style="list-style-type: none"> Udział w innym badaniach klinicznych; Wada wrodzona lub ciężka choroba przewlekła; Choroba neurologiczna lub napady padaczkowe w wywiadzie; Zdiagnozowana lub spodziewana dysfunkcja układu immunologicznego; Dzieci urodzone przez matki HIV(+) i/lub HBsAg (+); Ostra choroba lub gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (temperatura mierzona <i>per rectum</i>); Alergia na którykolwiek ze składników szczepionki; Terapia immunosupresyjna, terapia immunoglobulinami lub przetaczanie składników krwi w okresie 2 miesięcy przed włączeniem do badania lub podczas jego trwania; Otrzymanie innej szczepionki 30 dni przed rozpoczęciem lub podczas trwania badania. 	<ul style="list-style-type: none"> Alergia lub reakcja na szczepionkę stwierdzona w wywiadzie; Otrzymywanie immunoglobulin i/lub składników krwi; Napady padaczkowe lub choroba neurologiczna w wywiadzie; Równoczesne przyjmowanie innej szczepionki w czasie trwania badania (za wyjątkiem szczepionki na gruźlicę).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystyki wyjściowe dzieci włączonych do badania.

Tabela 11 Charakterystyki wyjściowe dzieci włączonych do badań (Zapp 2004, Cheng 2005, Arístegui 2003)

Parametr	Cheng 2004		Zapp 2004&				Arístegui 2003	
	Infanrix hexa	Infanrix-IPV/Hib+HBV	Infanrix hexa		Infanrix-IPV/Hib+HBV		Infanrix hexa	Infanrix-IPV/Hib+HBV
			Badanie A	Badanie B	Badanie A	Badanie B		
Liczba dzieci, N	75	75	562	1601	188	532	123	118
Płeć, żeńska, n (%)	90 (60)*		1392* (48,3)				105 (44)*	
Płeć, męska, n (%)	60 (40)*		1491* (51,7)*				136 (56)*	
Średni wiek dzieci tyg. (SD), [zakres]	-		11,8 (3,0)				8,7 (0,8) [8-11]	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; & w publikacji *Soaniger 2005* średnia wieku dzieci wynosiła 15 msc (Badanie A i B), gdzie ponad połowę próby stanowiły dziewczynki. Z kolei do badania *Haininger 2007* włączono do szczepienia uzupełniającego dzieci ze średnią wieku 14,4 msc, gdzie 52,6% włączonej próby stanowił chłopcy.

5.5. Interwencja

Opis ocenianych interwencji (Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV) we włączonych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej. Analizowane w badaniach szczepionki nie różniły się składem substancji czynnych oraz ilością antygenów. Szczegółowy opis składu szczepionek zamieszczono w załączniku 20.5.

Tabela 12 Charakterystyka interwencji (Cheng 2004, Zapp 2004, Arístegui 2003)

	Interwencja	Dawkowanie (czas podania)	Okres obserwacji
Szczepienie pierwotne			
<i>Zapp 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część uda	3 dawki (3, 4, 5 msc życia)	30 dni po podaniu szczepienia pierwotnego
	<ul style="list-style-type: none"> DTPa-IPV/Hib (Infanrix-IPV/Hib) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część uda	3 dawki (3, 4, 5 msc życia)	
	<ul style="list-style-type: none"> HBV (Engerix-B) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część drugiego uda	2 dawki (3, 5 msc życia)	
<i>Cheng 2004</i>	<ul style="list-style-type: none"> DTPa-HBV-IPV/Hib (GSK, Biological-Rixensart, Belgium) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną stronę lewego uda	3 dawki (1%, 3 i 5 msc życia)	30 dni po podaniu szczepienia pierwotnego
	<ul style="list-style-type: none"> HBV (GSK, Biological -Rixensart, Belgium) Sposób podania: domięśniowo, w przednio-boczną część prawego uda	1 dawka (po urodzeniu)	

	Interwencja	Dawkowanie (czas podania)	Okres obserwacji
	<ul style="list-style-type: none"> DTPa-IPV/Hib (GSK, Biological -Rixensart, Belgium) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część drugiego uda	3 dawki (1%, 3 i 5 msc życia)	
	<ul style="list-style-type: none"> HBV (GSK, Biological -Rixensart, Belgium) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część drugiego uda	1 dawka (po urodzeniu), a następnie 2 dawki HBV w 1 i 5 msc życia	
<i>Aristegui 2003</i>	<ul style="list-style-type: none"> DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) Sposób podania: domięśniowa iniekcja podawana w przednio-boczną część lewego uda	3 dawki (2, 4 i 6 msc życia)	30 dni po podaniu szczepienia pierwotnego
	<ul style="list-style-type: none"> DTPa-IPV/Hib (Infanrix-IPV/Hib) Sposób podania: domięśniowa iniekcja podawana w przednio-boczną część lewego uda	3 dawki (2, 4 i 6 msc życia)	
	<ul style="list-style-type: none"> HBV (Engerix-B) Sposób podania: podawano w przednio-boczną część prawego uda		
Szczepienie uzupełniające			
<i>Zepp 2004 (Heininger 2007)*</i>	<ul style="list-style-type: none"> DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) – badanie A Sposób podania: domięśniowa iniekcja podawana w część lewego uda	1 dawka (12-18 msc życia)	30 dni od podania szczepienia uzupełniającego (seroprotekcja) oraz po 4 dniach od szczepienia (bezpieczeństwo)
<i>Zepp 2004 (Soenger 2005)</i>	<u>Badanie A:</u> <ul style="list-style-type: none"> DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) 	1 dawka (12-18 msc życia)	po 4 dniach od szczepienia (bezpieczeństwo)
	<u>Badanie B:</u> DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa)		
	<u>Badanie A:</u> <ul style="list-style-type: none"> DTPa-IPV/Hib (Infanrix-IPV+Hib)+ HBV (Engerix-B) DTPa-IPV/Hib (Infanrix-IPV+Hib)-^A 	1 dawka (12-18 msc życia)	

*Dodatkowo dokonano analizy seroprotekcji u dzieci w 3,5-4 roku życia po szczepieniu uzupełniającym *Infanrix hexa* lub *Infanrix-IPV/Hib+HBV* dotyczy dzieci analizowanych w badaniu *Zepp 2004* oraz *Soenger 2005*, ^Agrupa nieuwzględniona w analizie

W analizowanych badaniach ocenianą interwencję stanowiła szczepionka 6w1 *Infanrix hexa*, która porównywana była ze szczepionką 5w1 *Infanrix-IPV/Hib* podawaną w koadministracji ze szczepionką monowalentną HBV (*Engerix-B*). We wszystkich badaniach zastosowano odpowiedni schemat szczepienia pierwotnego: (3 dawki) zgodny z ChPL dla ocenianych interwencji. Jednak schematy i czas podawania szczepienia pierwotnego różniły się pomiędzy badaniami.

5.6. Heterogeniczność kliniczna

Kryteria włączenia do badań były zbieżne w zakresie kluczowych kwestii demograficznych, jak i klinicznych i obejmowały zdrowe dzieci w wieku od 8 do 16 tyg. życia, ze średnią wieku od 8,7 tyg. (*Aristegui 2003*) do 11,8 tyg. (*Zepp 2004*). Jedynie w badaniu *Cheng 2004* nie podano informacji o wieku dzieci włączonych do badania. Stosunek płci w analizowanych badaniach wyniósł w przybliżeniu 1:1.

Istotnym jest fakt, że badanie *Zepp 2004* oraz *Aristegui 2003* zostały przeprowadzone w Niemczech oraz Hiszpanii, a zatem stanowią badania o wysokim odniesieniu do populacji polskiej.

Analizowane publikacje różniły się pod względem liczby pacjentów. Badania *Cheng 2004* (N=150) oraz *Aristegui 2003* (N=241) charakteryzowały się stosunkowo niską liczebnością próby w porównaniu do badania *Zepp 2004*, gdzie razem włączono 2883 dzieci. Należy zaznaczyć, że mała wielkość populacji pacjentów uczestniczących w badaniach, może mieć bezpośrednie przełożenie na uzyskanie różnic istotnych statystycznie w porównywanych grupach.

W publikacji *Heininger 2007* do badania *Zepp 2004* poddano ocenie długoterminową seroprotekcję, 3,5-4 lat po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym. Do analizy włączono 125 dzieci ze średnią wieku 4,7 lat, gdzie 94,4% stanowiły dzieci pochodzenia kaukaskiego. Średni czas pomiędzy szczepieniem uzupełniającym, a oceną długoterminową wynosił 3,8 lat (SD: 0,17) [zakres: 3,5; 4,08].

W analizowanych badaniach ocenianą interwencję stanowiła szczepionka 6w1 *Infanrix hexa*, która porównywana była ze szczepionką 5w1 *Infanrix-IPV/Hib* podawaną w koadministracji ze szczepionką monowalentną HBV (*Enerix-B*). We wszystkich badaniach zastosowano odpowiedni schemat szczepienia pierwotnego: (3 dawki) zgodny z ChPL dla ocenianych interwencji. Jednak schematy i czas podawania szczepienia pierwotnego różniły się pomiędzy badaniami.

Należy podkreślić, iż różnice w schematach szczepień w badaniach związane są z odmiennymi schematami immunizacji pomiędzy krajami.

W badaniu *Aristegui 2003* oceniane szczepionki podawano w czasie 2, 4, 6 msc życia, w badaniu *Cheng 2004* w 1,5, 3 i 5 msc życia, z kolei w badaniu *Zepp 2004* w okresie 3, 4 i 5 msc życia.

Tylko w badaniu *Aristegui 2003* szczepionka 5w1 podawana była razem ze szczepionką przeciw HBV typu B (3 dawki). W badaniu *Zepp 2004* dzieci otrzymały wyłącznie 2 dawki szczepionki przeciw HBV (3 i 5 msc).

Natomiast wszystkim dzieciom w badaniu *Cheng 2004* podano pierwszą dawkę szczepionki przeciwko WZW typu B zaraz po urodzeniu, a pozostałe dawki podano w grupie kontrolnej w 1 i 5 msc życia.

Szczepienie uzupełniające (*Saenger 2005*, *Heininger 2007*) wykonywano w 12-18 msc życia. Ponadto, w opracowaniu *Heininger 2007* wszystkie dzieci, które ukończyły szczepienie pierwotne (zarówno *Infanrix hexa* jak i *Infanrix-IPV/Hib+HBV*) w badaniu A otrzymywały szczepienie uzupełniające tylko w postaci szczepionki *Infanrix hexa*. Zatem wyniki dla grupy nie będą uwzględniane w dalszej części analizy.

Autorzy raportu zidentyfikowali heterogeniczności kliniczne pomiędzy porównywanymi badaniami, które mogą wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników oraz utrudnić proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Rozbieżności dotyczyły: różnic w łącznej liczbie przyjętych dawek szczepionek, sposobie przedstawienia wyników oraz braku zbieżnego okresu obserwacji. Zatem biorąc pod uwagę powyższe, wyniki z omawianych badań zostały przedstawione oddzielnie.

5.7. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych, które zostaną przedstawione w ocenie efektywności klinicznej szczepionki *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib+HBV*.

Tabela 13 Charakterystyka punktów końcowych (Cheng 2004, Zepp 2004, Aristegui 2003)

Badanie	Omówienie	Sposób przedstawienia wyników
Skuteczność kliniczna (immunogenność)		
Wskaźnik seroprotekcji/odpowiedź na szczepienie (odpowiedź immunologiczna)		
Zepp 2004	<p><u>Szczepienie pierwotne: (3 dawki)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Odsetki dzieci, u których uzyskano seroprotekcję lub odpowiedź na szczepienie* w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym szczepionką Infanrix hexa (Badanie A). ✓ Odsetki dzieci, u których uzyskano seroprotekcję lub odpowiedź na szczepienie* po otrzymaniu 3 dawek Infanrix hexa lub Infanrix IPV/Hib+HBV: <u>Analiza seroprotekcji dokonywana była przed szczepieniem uzupełniającym u dzieci w 12-18 msc czyli 7-12 msc po szczepieniu pierwotnym (Heininger 2007).</u> <p><u>Szczepienie uzupełniające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Odsetki dzieci, u których uzyskano seroprotekcję lub odpowiedź na szczepienie* w okresie 1 msc po szczepieniu uzupełniającym szczepionką Infanrix hexa (Heininger 2007); <p><u>Szczepienie pierwotne i uzupełniające (3+1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Odsetki dzieci, u których uzyskano seroprotekcję lub odpowiedź na szczepienie* po otrzymaniu 4 dawek analizowanych szczepionek (Infanrix hexa lub Infanrix-IPV/Hib+HBV) po okresie 3,5-4 lat od momentu szczepienia uzupełniającego (Heininger 2007). <p>Seroprotekcję czyli wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał zdefiniowano jako stężenie przeciwciał: anty-błonica $\geq 0,1$ IU/ml, anty-tężec $\geq 0,1$ IU/ml, anty-PRP ($\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ i ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$), anty-HBs (≥ 10 mIU/ml), anty polio typ 1, 2, 3 (rozczerńczenie $\geq 1 : 8$).</p> <p>Wskaźnik odpowiedzi na szczepienie w przypadku szczepionki na krztusiec: anty – PT (≥ 5 ELU/ml), anty – FHA (≥ 5 ELU/ml), anty – PRN (≥ 5 ELU/ml).</p>	Odsetki (95% CI) lub RB/RR (95% CI) [^]
Cheng 2004	<p><u>Szczepienie pierwotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Odsetki dzieci, u których uzyskano seroprotekcję lub seropozytywność przed rozpoczęciem szczepień oraz 1 msc po 2 i 3 dawce szczepień szczepionkami (Infanrix hexa lub Infanrix-IPV/Hib+HBV). <p>Seroprotekcję zdefiniowano jako stężenie przeciwciał: anty-błonica $\geq 0,1$ IU/ml, anty-tężec $\geq 0,1$ IU/ml, anty polio typ 1, 2, 3 (rozczerńczenie $\geq 1 : 8$). (≥ 5 ELU/ml), anty – PRN (≥ 5 ELU/ml), anty-PRP ($\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ i ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$), anty-HBs (≥ 10 mIU/ml).</p> <p>Wskaźnik seropozytywności przypadku szczepionki na krztusiec: anty – PT (≥ 5 ELU/ml), Anty – FHA (≥ 5 ELU/ml), Anty – PRN (≥ 5 ELU/ml).</p> <p>Wyniki dla antygenów polio przedstawione wyłączenie po 3 dawkach szczepienia.</p>	Odsetki (95% CI)
Aristegui 2003	<p><u>Szczepienie pierwotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Odsetki dzieci, u których uzyskano seroprotekcję lub odpowiedź poszczepienną* w okresie 1 msc po podaniu 3 dawek szczepienia szczepionkami (Infanrix hexa lub Infanrix-IPV/Hib+HBV). <p>Seroprotekcję zdefiniowano jako stężenie przeciwciał: anty-błonica $\geq 0,1$ IU/ml, anty-tężec $\geq 0,1$ IU/ml, anty-PRP ($\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ i ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$), anty-HBs (≥ 10 mIU/ml), anty polio typ 1, 2, 3 (rozczerńczenie $\geq 1 : 8$).</p> <p>Wskaźnik odpowiedzi poszczepiennej w przypadku szczepionki na krztusiec: anty – PT (≥ 5 ELU/ml), anty – FHA (≥ 5 ELU/ml), anty – PRN (≥ 5 ELU/ml).</p>	Odsetki (95% CI), RB/RR (95% CI) [^]

Badanie	Omówienie	Sposób przedstawienia wyników
Średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana przeciwciał (GMT)		
<i>Zepp 2004</i>	<p><u>Szczepienie pierwotne: (3 dawki):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana przeciwciał (GMT) w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym szczepionką <i>Infanrix hexa</i> (Badanie A). <p><u>Szczepienie uzupełniające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana przeciwciał (GMT) w okresie 1 msc po szczepieniu uzupełniającym szczepionką <i>Infanrix hexa</i> (Heininger 2007); <p><u>Szczepienie pierwotne i uzupełniające (3+1):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana przeciwciał (GMT) po otrzymaniu 4 dawek analizowanych szczepionek (<i>Infanrix hexa</i> lub <i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i>) po okresie 3,5-4 lat od momentu szczepienia uzupełniającego (Heininger 2007). 	Średnia geometryczna (95% CI)
<i>Cheng 2004</i>	<p><u>Szczepienie pierwotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) przed rozpoczęciem szczepień oraz 1 msc po 2 i 3 dawce szczepionek (<i>Infanrix hexa</i> lub <i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i>). 	Średnia geometryczna (95% CI)
<i>Aristegui 2003</i>	<p><u>Szczepienie pierwotne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) w okresie 1 msc po podaniu 3 dawek szczepienia szczepionkami (<i>Infanrix hexa</i> lub <i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i>). 	Średnia geometryczna (95% CI)
Bezpieczeństwo		
Utraty dzieci z badania		
<i>Zepp 2004</i>	Liczba i odsetek dzieci, które nie zostały włączone do oceny immunogenności (Heininger 2007) i analizy bezpieczeństwa wraz z powodami (Zepp 2004 oraz publikacja Saenger 2005).	Liczba i odsetek
<i>Zepp 2004</i>	Liczba utrat z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły po szczepieniu pierwotnym (Zepp 2004, publikacja Saenger 2005).	Liczby i odsetek, OR (Peto) (95% CI) [^]
<i>Aristegui 2003</i>	Liczba i odsetek dzieci, które nie zostały włączone do analizy bezpieczeństwa wraz z powodami	Liczba i odsetek
Zgony		
<i>Zepp 2004</i>	Częstość występowania zgonów.	Liczby i odsetek, OR (Peto) (95% CI) [^]
Ciężkie zdarzenia niepożądane		
<i>Zepp 2004</i>	<p>Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem lub związanych z zastosowaną immunizacją w okresie obserwacji wynoszącym 1 msc po ostatnim szczepieniu pierwotnym.</p> <p>Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w okresie 1 msc po szczepieniu uzupełniającym (Heininger 2007, Saenger 2005).</p>	Liczby i odsetek, RB/RR (95% CI) [^]
<i>Cheng 2004</i>	Liczba przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły 1 msc po ostatnim szczepieniu pierwotnym.	Liczba przypadków
<i>Aristegui 2003</i>	Liczba przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły 1 msc po ostatnim szczepieniu pierwotnym.	Liczba przypadków

Badanie	Omówienie	Sposób przedstawienia wyników
Niepożądane odczyny poszczepienne (ogółem, miejscowe i ogólne)		
<p><i>Zepp 2004</i></p>	<p>Częstość występowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • miejscowe odczyny poszczepienne (ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji); • ogólne odczyny poszczepienne (gorączka, utrata apetytu, drażliwość, senność); • niepożądane odczyny poszczepienne wymagające interwencji medycznej; • odsetek dawek, po których wystąpiły odczyny poszczepienne (<i>Zepp 2004</i>). <p>Rodzice lub opiekunowie otrzymali dzienniczek, żeby rejestrować specyficzne niepożądane odczyny poszczepienne w ciągu 4 kolejnych dni od szczepienia pierwotnego (dzień 0-3).</p>	<p>Liczby i odsetek, RB/RR (95% CI)^a</p>
<p><i>Cheng 2004</i></p>	<p>Częstość występowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem, • miejscowych odczynów poszczepiennych ogółem i 3. stopnia nasilenia (ból, zaczerwienienie, obrzęk); • ogólnych odczynów poszczepiennych ogółem i 3. stopnia nasilenia (gorączka, drażliwość, utrata apetytu, senność). <p>Spodziewane (<i>solicited</i>) niepożądane odczyny poszczepienne raportowane były do dzienniczków, które wypełniali rodzice/opiekunowie w dniu szczepienia pierwotnego oraz w 3-dniowym okresie obserwacji.</p> <p>Niespodziewane odczyny poszczepienne (<i>unsolicited</i>) były rejestrowane do 30 dni po szczepieniu pierwotnym.</p>	<p>Liczby i odsetek, RB/RR (95% CI)^a</p>
<p><i>Aristegui 2003</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Przypadki wystąpienia miejscowych odczynów poszczepiennych ogółem oraz 3. stopnia nasilenia (ból, zaczerwienienie, obrzęk). • Przypadki wystąpienia ogólnych odczynów poszczepiennych ogółem i 3. stopnia nasilenia (gorączka, utrata apetytu, drażliwość, senność). • Przypadki wystąpienia miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych, które wystąpiły po każdej dawce szczepionki. • Przypadki wystąpienia niespodziewanych odczynów poszczepiennych ogółem oraz związanych z zastosowaną szczepionką. <p>Spodziewane (<i>solicited</i>) niepożądane odczyny poszczepienne miejscowe i ogólne były rejestrowane przez rodziców/opiekunów w dzienniczku w okresie do 4 dni po szczepieniu pierwotnym.</p> <p>Niespodziewane odczyny poszczepienne (<i>unsolicited</i>) były rejestrowane do 30 dni po szczepieniu pierwotnym.</p>	<p>Liczba przypadków</p>
Definicje analizowanych punktów końcowych		

Badanie	Opis	Sposób przedstawienia wyników
Punkt końcowy		<i>Cheng 2004, Zepp 2004, Arístegui 2003</i>
Gorączka	Ogółem	Temperatura $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (mierzona w pachwinie) - <i>Cheng 2004</i> Temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (mierzona <i>per rectum</i>) - <i>Zepp 2004, Arístegui 2003</i>
	3. stopnia	Temperatura $> 39^{\circ}\text{C}$ (mierzona w pachwinie) - <i>Cheng 2004</i> Temperatura $> 39,5^{\circ}\text{C}$ (mierzona <i>per rectum</i>) - <i>Zepp 2004</i> Temperatura 39°C (mierzona <i>per rectum</i>) - <i>Arístegui 2003</i>
Ból	3. stopnia	Ból wywołujący płacz w momencie dotknięcia kończyny lub ból samoistny (<i>Arístegui 2003, Zepp 2004</i>) Ból wywołujący płacz w momencie dotknięcia kończyny (<i>Cheng 2004</i>)
Zaczerwienienie i obrzęk	3. stopnia	Średnica zmiany w miejscu iniekcji ≥ 20 mm
Drażliwość	3. stopnia	Niepohamowany płacz, uniemożliwiający normalną aktywność
Senność	3. stopnia	Senność uniemożliwiająca normalną aktywność
Utrata apetytu	3. stopnia	Brak apetytu uniemożliwiający normalną aktywność (<i>Arístegui 2003, Zepp 2004</i>) nieprzyjmowanie pokarmu (<i>Cheng 2004</i>).

*Odpowiedź na szczepienie w odniesieniu do szczepionki przeciw krztuścowi: obecność przeciwciał powyżej poziomu 5 ELU/ml u dzieci początkowo seronegatywnych lub dzieci początkowo seropozytywnych, utrzymanie przynajmniej poziomu sprzed szczepienia; *Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów niniejszej analizy.

W analizie skuteczności oceniono istotne kliniczne punkty końcowe, do których zaliczono wskaźnik seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepienie oraz średnią geometryczną stężenia (GMC) lub miana przeciwciał (GMT).

Analiza bezpieczeństwa w oparciu o włączone badania (*Zepp 2004, Cheng 2004, Arístegui 2003*) zawiera ocenę takich punktów końcowych jak: utraty dzieci z badania, ciężkie/miejscowe/ogólne odczyny poszczepienne. Ponadto, w badaniu *Arístegui 2003* oceniono przypadki niespodziewanych odczynów poszczepiennych oraz miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne i gorączka, które wystąpiły po podaniu każdej dawki szczepionki. Natomiast w badaniu *Zepp 2004* poddano ocenie niepożądane odczyny poszczepienne wymagające interwencji medycznej.

W tabeli poniżej przedstawiono przepływ dzieci we włączonych badaniach.

Tabela 14 Przepływ pacjentów w badaniach (*Zepp 2004, Arístegui 2003, Cheng 2004*)

Badanie	Przepływ pacjentów w badaniu	Infanrix hexa	Infanrix-IPV Hib+HBV	
Zepp 2004	Liczba pacjentów ogółem, N	Ogółem	2163	720
		Badanie A	562	188
		Badanie B	1601	532
	Liczba pacjentów uwzględniona w analizie immunogenności, N	Ogółem	474	-
		Badanie A	474	-
		Badanie B	-	-
	Liczba pacjentów uwzględniona w analizie bezpieczeństwa, N	Ogółem	2121	708
		Badanie A	555	1566
		Badanie B	186	-
Zepp 2004 (<i>Saenger 2005</i>)*	Liczba pacjentów, ogółem, N	Ogółem	4725	4248
		Badanie A	693	230

Badanie	Przeływ pacjentów w badaniu	Infanrix hexa	Infanrix-IPV Hib+HBV	
	Badanie B	4032	4018	
	Ogółem	4652	4171	
	Liczba pacjentów uwzględniona w analizie bezpieczeństwa, N	Badanie A	688	227
	Badanie B	3964	3944	
<i>Zepp 2004 (Heininger 2007)</i> [^]	Liczba pacjentów, ogółem, N	Badanie A	341	102
	Liczba pacjentów uwzględniona w analizie bezpieczeństwa, N	Badanie A	440	
	Liczba pacjentów uwzględniona w analizie immunogenności, N	Badanie A	398	
<i>Zepp 2004 (Heininger 2007)</i> ^{&}	Liczba pacjentów, ogółem, N	89	36	
<i>Cheng 2004</i> ^{^^}	Liczba pacjentów, ogółem, N	75	75	
<i>Aristegui 2003</i>	Liczba pacjentów, ogółem, N	123	118	
	Liczba pacjentów uwzględniona w analizie immunogenności, N	40	31	
	Liczba pacjentów uwzględniona w analizie bezpieczeństwa, N	120	115	

[^]Wyniki zostały przedstawione na populację dzieci, która spełniła kryteria założone w protokole badania (*according to protocol - ATP*).
^{^^}Uczestnicy kwalifikujący się do włączenia do analizy immunogenności musieli spełnić kryteria założone w protokole badania i uzyskać wyniki dla przeciwciał przynajmniej dla 1 antygenu oraz przynajmniej po podaniu 1 dawki szczepionki; & dzieci, u których oceniono długoterminową seroprotekcję (3,5-4 lat po szczepieniu uzupełniającym).

Analiza ITT nie została zachowana we wszystkich analizowanych badaniach w ocenie immunogenności, natomiast została zachowana dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa: zgony i utraty pacjentów z badania (*Zepp 2004, Saenger 2005*).

5.8. Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną w badanych próbach (*Zepp 2004, Cheng 2004, Aristegui 2003*) oceniano na podstawie przeprowadzonych badań serologicznych, które dokonywane były przed podaniem szczepionki oraz miesiąc po podaniu ostatniej dawki szczepionki (szczepienie pierwotne i uzupełniające).

Miano przeciwciał anty-D, anty-T, anty-PRP, anty-FHA oraz anty-PRP oznaczano wykorzystując test immunoenzymatyczny ELISA, z kolei miano przeciwciał anty-polio typ 1, 2 i 3 z wykorzystaniem mikroneutralizacji. Natomiast miano przeciwciał anty-HBs oznaczano za pomocą metody AUSABEIA (*Aristegui 2003*) lub ELISA (*Cheng 2004, Zepp 2004*).

Tabela poniżej zawiera poziomy analizowanych przeciwciał zapewniających seroprotekcję (ang. *cut-off*) wraz z podaniem testu służącego do jego oceny.

Tabela 15 Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/odpowiedź na szczepienie (Zepp 2004, Cheng 2004, Arístegui 2003)

Rodzaj przeciwciał		Badanie		
		Zepp 2004	Cheng 2004	Arístegui 2003
anty-błonica	Metoda oceny	ELISA		
	Poziom przeciwciał	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,1$ IU/ml ▪ $\geq 0,016$ IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,1$ IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,1$ IU/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja		
anty-PRP	Metoda oceny	ELISA	ELISA	ELISA
	Poziom przeciwciał	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ ▪ ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ ▪ ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$ 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ ▪ ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$
	Status serologiczny	Seroprotekcja		
anty-HBs	Metoda oceny	ELISA	ELISA	AUSABEIA
	Poziom przeciwciał	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 10 mIU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 10 mIU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 10 mIU/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja		
anty-tężec	Metoda oceny	ELISA		
	Poziom przeciwciał	$\geq 0,1$ IU/ml	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,1$ IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,1$ IU/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja		
anty-polio typ 1, 2, 3	Metoda oceny	Test mikro-neutralizacji		
	Poziom przeciwciał	$\geq 1 : 8$		
	Status serologiczny	Seroprotekcja		
anty-PT, Anty-FHA, Anty-PRN	Metoda oceny	ELISA		
	Poziom przeciwciał	≥ 5 ELU/ml		
	Status serologiczny	Odpowiedź na szczepienie		

ELISA – test immunoenzymatyczny (ang. *enzyme-linked immunosorbent assay*); AUSABEIA – test służący do pomiaru miana przeciwciał anty-HBs

W ocenie skuteczności klinicznej nie została zachowana analiza ITT. Jedynie w publikacjach *Saenger 2005* i *Cheng 2004* podano informację, iż wyniki zostały przedstawione na populację dzieci, która spełniała kryteria założone w protokole badania (*according to protocol - ATP*).

W badaniu *Zepp 2004* analizę seroprotekcji i odpowiedzi na szczepienie przeprowadzono tylko w badaniu A i nie przeprowadzono porównania z grupą kontrolną (*Infanrix-IPV/Hib+HBV*).

W niniejszej analizie nie uwzględniono wyników dla interwencji alternatywnej (tj. *Infanrix-IPV/Hib+HBV*) z publikacji *Heininger 2007* do ww. badania dotyczącej fazy szczepienia uzupełniającego (*booster*), z uwagi na fakt, iż wszystkie dzieci otrzymywały jedynie szczepionkę *Infanrix hexa*.

Autorzy niniejszego opracowania zidentyfikowali heterogeniczności kliniczne pomiędzy porównywanymi badaniami, które mogą wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników oraz utrudnić proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań. Rozbieżności dotyczyły: różnic w łącznej liczbie przyjętych dawek szczepionek, sposobie przedstawienia wyników oraz braku zbieżnego okresu obserwacji. Zatem biorąc pod uwagę powyższe wyniki z omawianych badań zostały one przedstawione oddzielnie.

Zgodnie ze statystyką raportu przedstawioną w metodyce niniejszego dokumentu (rozdział 2.7) w przypadku, gdy zdarzenia w jednej z porównywanych grup wystąpiło u wszystkich pacjentów (lub nie wystąpiło wcale) obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. *Peto odds ratio*) oraz nie liczone pozostałych parametrów EBM.

5.8.1. Odpowiedź immunologiczna (seroprotekcja i odpowiedź na szczepienie)

Jedynie w badaniu *Aristegui 2003* oraz *Zepp 2004* (publikacja *Heininger 2005*) istniała możliwość przeprowadzenia statystycznej agregacji danych dla wskaźnika seroprotekcji po podaniu szczepienia pierwotnego i uzupełniającego. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wskaźnika seroprotekcji i odpowiedzi na szczepienie po 1 msc od momentu zakończenia szczepienia pierwotnego (*Aristegui 2003*) oraz 7-12 msc po zakończeniu cyklu szczepienia pierwotnego (*Heininger 2007*).

Tabela 16 Analiza skuteczności klinicznej: wskaźnik seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepienie po 1 msc od momentu podania szczepienia pierwotnego (Aristegui 2003) lub 7-12 msc od podania szczepienia pierwotnego (Zepp 2004, publikacja Heininger 2007); *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib+HBV*

Punkt końcowy (rodzaj przeciwciał)	Infanrix hexa		Infanrix-IPV/Hib+HBV		RR†/RB/OR [‡] (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
	N/n (%)	(95% CI)	N/n (%)	(95% CI)				
Wskaźnik seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepienie 1 msc od momentu podania szczepienia pierwotnego (Aristegui 2003)								
anty-błonica (≥0,1 IU/ml)*	40/40 (100)	(91,2; 100)	31/31 (100)	(88,8; 100)	-	-	-	Wysoka
anty-tężec (≥0,1 IU/ml)*	40/40 (100)	(91,2; 100)	31/31 (100)	(88,8; 100)	-	-	-	Wysoka
anty-HBs (≥10 mIU/ml)*	40/39 (97,5)	(86,8; 99,9)	31/31 (100)	(88,8; 100)	0,17 (0,00, 8,82)	-	-	Wysoka
anty-krztusiec [^]	anty-PT	40/40 (100)	31/28 (90,3)	(74,2; 98)-	10,57 (1,04, 106,97) [‡]	-	-	Wysoka
	anty-FHA	40/40 (100)	31/30 (96,8)	(83,3; 99,9)	1,04 (0,95, 1,13) [‡]	-	-	Wysoka
	anty-PRN	40/39 (97,5)	(86,8; 99,9)	31/30 (96,8)	(83,3; 99,9)	1,01 (0,93; 1,09)	-	-
anty-polio*	typ 1 (≥1:8)	34/34 (100)	29/29 (100)	(88,1; 100)	-	-	-	Wysoka
	typ 2 (≥1:8)	32/31 (96,9)	27/27 (100)	(87,2; 100)	0,16 (0,00, 8,09) [‡]	-	-	Wysoka
	typ 3 (≥1:8)	32/32 (100)	28/28 (100)	(87,7; 100)	-	-	-	Wysoka
anty-PRP*	(≥0,15 µg/ml)	40/40 (100)	31/31 (100)	(88,8; 100)	-	-	-	Wysoka
	(≥1,0 µg/ml)	40/34 (85)	(70,2; 94,3)	31/29 (93,5)	(78,6; 99,2)	0,91 (0,77, 1,07) [†]	-	-
Wskaźnik seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepienie 7-12 msc od momentu podania szczepienia pierwotnego (Zepp 2004, publikacja Heininger 2007)								
anty-błonica (≥0,1 IU/ml)*	304/176 [^] (57,9)	(52,1; 63,5)	91/448 (48,4)	(37,7; 59,1)	1,20 (0,95, 1,51)	-	-	Wysoka
anty-tężec (≥0,1 IU/ml)*	304/273 [^] (89,8)	(85,8; 93,0)	90/778 (85,6)	(76,6; 92,1)	1,05 (0,96, 1,15)	-	-	Wysoka

Punkt końcowy (rodzaj przeciwciał)	Infanrix hexa		Infanrix-IPV/Hib+HBV		RR1/RB/OR ^a (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE	
	N/n (%)	(95% CI)	N/n (%)	(95% CI)					
anty-HBs (≥10 mIU/ml)*	304/294 ^b (96,7)	(94,0; 98,4)	90/80 ^b (88,9)	(80,5; 94,5)	1,09 (1,01, 1,17)	0,08 (0,01, 0,15)	13 (17; 100)	Wysoka	
anty-krztusiec ^c	anty-PT	303/228 ^b (75,2)	(70,0; 80,0)	90/51 ^b (56,7)	(45,8; 67,1)	1,33 (1,10, 1,61)	0,19 (0,07, 0,30)	6 (4; 15)	Wysoka
	anty-FHA	297/296 ^b (99,7)	(98,1; 100,0)	88/87 ^b (98,9)	(93,8; 100,0)	1,01 (0,98, 1,03)	-	-	
	anty-PRN	305/269 ^b (88,2)	(84,0; 91,6)	91/86 ^b (94,5)	(87,6; 98,2)	0,93 (0,88, 1,00) [†]	-	-	
anty-polio*	typ 1 (≥1:8)	277/261 ^b (94,2)	(90,8; 96,7)	78/71 (91,0) ^b	(82,4; 96,3)	1,06 (0,98, 1,14)	-	-	Wysoka
	typ 2 (≥1:8)	271/252 ^b (93,0)	(89,3; 95,7)	76/71 (93,4) ^b	(85,3; 97,8)	1,00 (0,93, 1,07)	-	-	
	typ 3 (≥1:8)	278/274 ^b (98,6)	(96,4; 99,6)	78/75 (96,2) ^b	(89,2; 99,2)	1,03 (0,98, 1,07)	-	-	
anty-PRP*	(≥0,15 µg/ml)	302/253 ^b (83,8)	(79,1; 87,7)	89/70 ^b (78,7)	(68,7; 86,6)	1,07 (0,95, 1,20)	-	-	Wysoka
	(≥1,0 µg/ml)	302/89 ^b (29,5)	(24,4; 35,0)	89/25 ^b (28,1)	(19,1; 38,6)	1,05 (0,72, 1,53)	-	-	

^aObliczone na podstawie dostępnych danych; ^bwskaźnik seroprotekcji ^codpowiedź na szczepienie w kontekście szczepionki przeciw krztuścowi czyli obecność przeciwciał powyżej poziomu 5 ELU/ml u dzieci początkowo seronegatywnych lub dzieci początkowo seropozytywnych utrzymanie przynajmniej poziomu sprzed szczepienia; [†] Ilość szans obliczony metodą Peto

Zarówno wskaźnik seroprotekcji, jak i odpowiedzi na szczepienie, we wszystkich grupach analizowanych w badaniu *Aristegui 2003* osiągnął wysoki poziom. Wszystkie dzieci z badania *Aristegui 2003* uzyskały seroprotekcję w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym odnośnie antygenów: błonicy, tężca, polio typ 1 i 3 oraz PRP ($\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$) bez względu na zastosowaną szczepionkę. Ponadto, w grupie dzieci otrzymujących *Infanrix hexa* wszystkie osiągnęły seroprotekcję względem przeciwciał krztuśca (anty-PT i anty-FHA). Podobnie, wszystkie dzieci w grupie *Infanrix-IPV/Hib+HBV* wytworzyły ochronne stężenie przeciwciał przeciw polio typu 2, oraz HBs. Prawdopodobieństwo wystąpienia seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepienie było ogólnie wysokie (co najmniej 99,6%), i wyższe lub równe w grupie *Infanrix hexa* w porównaniu do grupy kontrolnej, ale różnice nie osiągnęły istotności statystycznej. Wyjątek stanowi uzyskanie wyższej seroprotekcji dla anty-PT w grupie *Infanrix hexa* niż w grupie kontrolnej. Obliczony iloraz szans metodą Peto wyniósł 10,57 (95% CI: 1,04, 106,97) i był znamieny statystycznie na korzyść ocenianej interwencji. W długoterminowym okresie obserwacji (*Zepp 2004*, publikacja *Heininger 2007*) czyli po 7-12 msc od momentu szczepienia pierwotnego ochronny poziom antygenów: HBs (≥ 10 mIU/ml) oraz krztuśca (anty-PT) występował istotnie częściej u dzieci w grupie *Infanrix hexa* niż *Infanrix-IPV/Hib+HBV*.

Obliczone korzyści względne wynoszą odpowiednio: 1,09 (95 CI: 1,01, 1,17) dla anty-HBs oraz 1,33 (95 CI: 1,10, 1,61) dla anty-PT co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia seroprotekcji dla antygeny HBs oraz odpowiedzi na szczepienie w grupie *Infanrix hexa* dla antygeny anty-PT jest 1,09 oraz 1,33 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie *Infanrix-IPV/Hib+HBV*.

Oszacowane wartości NNT wynoszą 13 (95% CI: 17; 100) dla anty-HBs dla oraz 6 (95% CI 4; 15) dla anty-PT i wskazują na brak istotności klinicznej obserwowanych różnic.

Dla pozostałych omawianych punktów końcowych nie wykazano istotności statystycznej wyników pomiędzy analizowanymi szczepionkami.

W badaniu *Cheng 2004* poddano ocenie wskaźniki seroprotekcji/ seropozytywności po podaniu szczepienia pierwotnego analizowanymi szczepionkami. W publikacji podano informacje, iż liczba pacjentów, która została poddana ocenie dla poszczególnych przeciwciał różniła się między sobą, przy czym nie podano tej liczby w publikacji. Biorąc pod uwagę powyższe odstąpiono od statystycznej agregacji danych.

Tabela 17 Analiza skuteczności klinicznej: wskaźnik seroprotekcji lub seropozytywności przed rozpoczęciem podania szczepionki oraz po 1 msc od podania 2 i 3 dawek szczepionek, Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV (Cheng 2004)

Punkt końcowy (rodzaj przeciwciał)	Infanrix hexa (N=65)				Infanrix-IPV/Hib+HBV (N=65)				GRADE	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)		
	3 msc (2 dawka)		6 msc (3 dawka)		3 msc (2 dawka)		6 msc (3 dawka)			
anty-błonica (≥0,1 IU/ml)*	48,4	(35,8; 61,3)	100,0	(94,4; 100,0)	38,5	(26,7; 51,4)	100,0	(94,4; 100,0)	Wysoka	
anty-tężec (≥0,1 IU/ml)*	87,5	(76,8; 94,4)	100,0	(94,4; 100,0)	81,5	(70,0; 90,1)	100,0	(94,4; 100,0)	Wysoka	
anty-HBs (≥10 mIU/ml)*	73,4	(60,9; 73,7)	100,0	(94,4; 100,0)	73,8	(61,5; 84,0)	100,0	(94,4; 100,0)	Wysoka	
anty-krztusiec ^a	anty-PT	85,7	(74,6; 93,3)	100,0	(94,0; 100,0)	90,8	(81,0; 96,5)	100,0	(94,4; 100,0)	Wysoka
	anty-FHA	92,2	(82,7; 97,4)	100,0	(94,4; 100,0)	96,9	(89,2; 99,6)	100,0	(94,4; 100,0)	
	anty-PRN	93,8	(84,8; 98,3)	100,0	(94,4; 100,0)	90,8	(81,0; 96,5)	100,0	(94,4; 100,0)	
anty-polio*	typ 1 (≥1:8)	-	-	100,0	(94,1; 100,0)	-	-	98,4	(91,5; 100,0)	Wysoka
	typ 2 (≥1:8)	-	-	100,0	(94,1; 100,0)	-	-	100,0	(94,2; 100,0)	
	typ 3 (≥1:8)	-	-	100,0	(94,1; 100,0)	-	-	100	(92,6; 100,0)	
anty-PRP*	anty-PRP (≥0,15 µg/ml)	39,1	(27,1; 52,1)	100,0	(94,4; 100,0)	47,7	(35,1; 60,5)	100,0	(94,4; 100,0)	Wysoka
	anty-PRP (≥1,0 µg/ml)	10,9	(4,5; 21,2)	89,1	(78,8; 95,5)	7,7	(2,5; 17,0)	85,9	(75,0; 93,4)	Wysoka

*wskaźnik seroprotekcji: *odpowiedź na szczepienie w kontekście szczepionki przeciw krztuścowi czyli obecność przeciwciał powyżej poziomu 5 ELU/ml u dzieci początkowo seronegatywnych lub dzieci początkowo seropozytywnych utrzymanie przynajmniej poziomu sprzed szczepienia

U wszystkich dzieci w obu analizowanych grupach (*Infanrix hexa* i *Infanrix-IPV/Hib+HBV*) uzyskano całkowitą seroprotekcję wszystkich ocenianych przeciwciał po podaniu 3 dawek szczepionki. Tylko dla antygenu anty-PRP ($\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$) wskaźnik seroprotekcji mieścił się w zakresie od 85,9% (*Infanrix-IPV/Hib+HBV*) do 89,1% (*Infanrix hexa*).

Dodatkowo, w badaniu *Zepp 2004* oceniono wskaźnik seroprotekcji, gdzie przedstawiono wyniki wyłącznie dla ocenianej interwencji *Infanrix hexa* z badania A. W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące wskaźnika seroprotekcji w okresie 1 miesiąca po podaniu cyklu szczepienia pierwotnego.

Tabela 18 Wyniki skuteczności klinicznej: wskaźnik seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie 1 msc po podaniu cyklu szczepienia pierwotnego, *Infanrix hexa* (*Zepp 2004*)

Badanie (publikacja)	Punkt końcowy (rodzaj antygenu)	Infanrix hexa		GRADE	
		N	% (95% CI)		
<i>Zepp 2004</i>	anty-błonica*	471	99,8 (98,8; 100)	Średnia ^a	
	anty-tężec*	470	100,0 (99,2; 100)		
	anty-HBs*	472	98,5 (97,0; 99,4)		
	anty-krztusiec [^]	anty-PT	457		98,5 (96,9; 99,4)
		anty-FHA	431		98,8 (97,3; 99,6)
		Anty-PRN	460		97,4 (95,5; 98,6)
	anty-polio*	typ 1	424		99,8 (98,7; 100,0)
		typ 2	419		99,0 (97,6; 99,7)
		typ 3	416		100,0 (99,1; 100,0)
	anty-PRP*	($\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$)	470		96,0 (93,8; 97,5)
($\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$)		67,2 (62,8; 71,5)			

*wskaźnik seroprotekcji *odpowiedź na szczepienie w kontekście szczepionki przeciw krztuścowi czyli obecność przeciwciał powyżej poziomu 3 EL.U/ml u dzieci początkowo seronegatywnych lub dzieci początkowo seropozytywnych utrzymanie przynajmniej poziomu sprzed szczepienia; [^]brak możliwości wykonania statystycznej agregacji danych ze względu na brak wyników dla grupy kontrolnej

Zarówno wskaźnik seroprotekcji, jak i odpowiedzi na szczepienie (krztusiec) po podaniu szczepienia pierwotnego osiągnął wysoki poziom ($\geq 95\%$). Jedynie w przypadku przeciwciała anty-PRP ($\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$) wskaźnik seroprotekcji wyniósł 67,2%. Wszystkie dzieci wytworzyły ochronne stężenie przeciwciał (seroprotekcję) odnośnie tężca i polio typ 3.

W publikacji *Heininger 2007* do badania *Zepp 2004* poddano ocenie seroprotekcję długookresową, którą oceniano 3,5-4 lat po szczepieniu uzupełniającym (3+1). Ponadto, przedstawiono wyniki po 1 msc po podaniu szczepienia uzupełniającego. W analizie nie uwzględniono wyników dla interwencji alternatywnej (tj. *Infanrix-IPV/Hib+HBV*) z ww. badania dotyczących fazy szczepienia uzupełniającego (*booster*), z uwagi na fakt, iż wszystkie dzieci otrzymywały jedynie szczepionkę *Infanrix hexa*. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 19 Analiza skuteczności klinicznej: wskaźnik seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepienie po szczepieniu uzupełniającym (1 msc) oraz 3,5-4 lat po szczepieniu uzupełniającym, Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV (Zepp 2004, publikacja Heininger 2007)

Punkt końcowy (rodzaj przeciwciał)	Infanrix hexa		Infanrix hexa		Infanrix-IPV/Hib+HBV		RR†/RB/OR‡ (95% CI)	GRADE ^Δ	
	N/n [§] (%)	(95% CI)	N/n [§] (%)	(95% CI)	N/n [§] (%)	(95% CI)			
	Szczepienie uzupełniające (po 1 msc)		Szczepienie uzupełniające (po 3,5-4 lat)						
anty-błonica (≥0,1 IU/ml)	307/307 (100)	(98,8; 100)	88/66 (75,0)	(64,6; 83,6)	35/24 (68,6)	(50,7; 83,1)	1,09 (0,85, 1,41)	Wysoka	
anty-błonica (≥0,016 IU/ml)	-	-	88/83 (94,3)	(86,6; 97,9)	35/31 (88,6)	(72,3; 96,3)	1,06 (0,94, 1,21)	Wysoka	
anty-tężec (≥0,1 IU/ml)	307/307 (100)	(98,8; 100)	89/68 (76,4)	(66,2-84,8)	36/29 (80,6)	(64,0; 91,8)	0,95 (0,78, 1,16) [†]	Wysoka	
anty-HBs (≥10 mIU/ml)	307/303 (98,7)	(96,7; 99,6)	89/81 (91,0)	(83,1; 96,0)	28/26 (92,9)	(76,5; 99,1)	0,98 (0,87, 1,11) [†]	Wysoka	
anty-krztusiec [^]	anty-PT	303/296 (97,7)	(95,3; 99,1)	87/30 (34,5)	(24,6; 45,4)	36/8 (22,2)	(10,1; 39,2)	1,55 (0,79, 3,05)	Wysoka
	anty-FHA	296/287 (97,0)	(94,3; 98,6)	88/87 (98,9)	(93,8; 100)	35/35 (100,0)	(90,0; 100,0)	0,25 (0,00, 19,03) [‡]	Wysoka
	anty-PRN	305/300 (98,4)	(96,2; 99,5)	89/78 (87,6)	(79,0; 93,7)	36/35 (97,2)	(85,5; 99,9)	0,90 (0,82, 0,99) [†]	Wysoka
anty-polio [*]	typ 1 (≥1:8)	281/281 (100)	(98,7; 100)	89/86 (96,6)	(90,5; 99,3)	33/30 (90,9)	(75,7; 98,1)	1,06 (0,95, 1,19)	Wysoka
	typ 2 (≥1:8)	271/271 (100)	(98,6-100)	87/80 (92,0)	(84,1; 96,7)	33/31 (93,9)	(79,8; 99,3)	0,98 (0,88, 1,09) [†]	Wysoka
	typ 3 (≥1:8)	279/279 (100)	(98,7; 100)	86/85 (98,8)	(93,7; 100)	33/33 (100,0)	(89,4; 100,0)	0,25 (0,00, 19,97)	Wysoka
anty-PRP [*]	(≥0,15 µg/ml)	307/305 (99,3)	(97,7; 99,9)	88/87 (98,9)	(93,9; 100)	35/34 (97,2)	(85,5; 99,9)	1,02 (0,96, 1,08) [‡]	Wysoka
	(≥1,0 µg/ml)	307/304 (99,0)	(97,2; 99,8)	88/68 (77,5)	(67,4; 85,7)	35/27 (77,8)	(60,8; 89,9)	1,00 (0,81, 1,24)	Wysoka

^{*}wskaźnik seroprotekcji; ^Δodpowiedź na szczepienie w kontekście szczepionki przeciw krztuścowi czyli obecność przeciwciał powyżej poziomu 5 ELU/ml u dzieci początkowo seronegatywnych lub dzieci początkowo seropozytywnych utrzymanie przynajmniej poziomu sprzed szczepienia;

[†]obliczono na podstawie dostępnych danych;

[‡]iloraz szans obliczony metodą Peto

Jeden miesiąc po szczepieniu uzupełniającym ochronny poziom przeciwciał przeciw błonicy, tężca oraz polio (typ 1, 2 i 3) uzyskano u wszystkich zaszczepionych dzieci. Dla pozostałych przeciwciał poziom ochronny był również wysoki i wynosił $\geq 97\%$.

W długoterminowym okresie obserwacji (Zepp 2004, publikacja Heininger 2007) czyli 3,5-4 lat od momentu szczepienia uzupełniającego ochronny poziom przeciwciał był wysoki dla obu analizowanych szczepionek i wynosił od $\geq 77,5\%$ (dla PRP $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$) do 100% dla polio typu 3.

Nie wykazano istotności statystycznej wyników pomiędzy analizowanymi szczepionkami.

5.8.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)

Poniższe tabele zawierają dane dotyczące średniego geometrycznego stężenia lub miana przeciwciał w 3 i 6 msc po szczepieniu pierwotnym (Cheng 2004), w 1 msc po szczepieniu pierwotnym (Aristegui 2003, Zepp 2004) oraz po szczepieniu uzupełniającym po 3,5-4 latach (Zepp 2004 - publikacja Heininger 2007).

Tabela 20 Analiza skuteczności klinicznej: stężenie lub miano przeciwciał - średnia geometryczna (GMT/GMC). Wyniki w 3 i 6 msc po szczepieniu pierwotnym (Cheng 2004) oraz w 1 msc po szczepieniu pierwotnym (Aristegui 2003, Zepp 2004), Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV

Punkt końcowy (rodzaj przeciwciał)	Infanrix hexa (N=65)		Infanrix-IPV/Hib+HBV (N=65)		Infanrix hexa		Infanrix hexa (N=40)	Infanrix-IPV/Hib+HBV (N=31)	GRADE
	Cheng 2004, GMT (95% CI)				Zepp 2004 GMT/GMC (95% CI)		Aristegui 2003, GMT (95% CI)		
	3 msc (2 dawka)	6 msc (3 dawka)	3 msc (2 dawka)	6 msc (3 dawka)	1 msc (po szczepieniu pierwotnym)		1 msc (po szczepieniu pierwotnym)		
anty-błonica (≥0,1 IU/ml)*	0,099 (0,082; 0,121)	1,159 (0,925; 1,452)	0,088 (0,072; 0,108)	1,292 (1,073; 1,556)	471 [†]	1,652 (1,53; 1,79)	3,963 (3,095; 5,075)	3,498 (2,654; 4,611)	Średnia ¹ / Wysoka ²
anty-tężec (≥0,1 IU/ml)*	0,245 (0,190; 0,316)	2,402 (1,975; 2,922)	0,226 (0,177; 0,290)	2,796 (2,386; 3,275)	470 [†]	1,641 (1,52; 1,77)	2,869 (2,114; 3,894)	3,370 (2,528; 4,492)	Średnia ¹ / Wysoka ²
anty-HBs (≥10 mIU/ml)*	-	-	-	-	472 [†]	567,0 (497,7; 646,0)	970 (573,4; 1640,8)	1826,8 (1246,4; 2677,4)	Średnia ¹ / Wysoka ²
anty-krztuśce ^c	anty-PT (7,6; 10,9)	58,4 (50,8; 67,1)	11,1 (9,4; 13,1)	77,1 (66,2; 89,7)	457 [†]	57,0 (53,8; 60,5)	73,6 (59,3; 91,3)	52,8 (39,6; 70,4)	Średnia ¹ / Wysoka ²
	anty-FHA (11,6; 16,5)	213,4 (188,6; 241,4)	14,5 (12,5; 16,8)	294,1 (259,4; 333,4)	431 [†]	170,5 (159,9; 181,8)	307,3 (241,6; 390,8)	259,2 (195,4; 343,8)	Średnia ¹ / Wysoka ²
	Any-PRN (13,8; 22,2)	154,6 (129,3; 184,9)	16,0 (12,7; 20,2)	199,3 (169,7; 233,9)	460 [†]	131,0 (120,4; 142,5)	177,4 (128,3; 245,3)	191,5 (142,4; 257,6)	Średnia ¹ / Wysoka ²
anty-polio*	typ 1 (≥1:8)	414,9 (311,1; 553,3)	-	367,9 (265,2; 510,4)	424 [†]	315,1 (277,3-358,1)	481,6 (322,9; 718,3)	612,0 (384,9; 973,3)	Średnia ¹ / Wysoka ²
	typ 2 (≥1:8)	476,4 (343,8; 660,1)	-	288,0 (218,7; 379,3)	419 [†]	180,9 (157,6-207,6)	350,6 (219,7; 559,6)	468,1 (274,7; 797,7)	Średnia ¹ / Wysoka ²
	typ 3 (≥1:8)	1011,5 (804,3; 1,272,0)	-	836,1 (635,7; 1,099,8)	416 [†]	724,9 (648,5-810,2)	1152,3 (756,7; 1754,5)	850,4 (464,0; 1558,6)	Średnia ¹ / Wysoka ²
anty-PRP* (≥0,15 µg/ml)	0,2 (0,1; 0,2)	4,3 (3,3; 5,6)	0,2 (0,1; 0,2)	5,3 (3,8; 7,2)	460 [†]	131,0 (120,4-142,5)	4,662 (3,126; 6,951)	4,997 (3,132; 7,972)	Średnia ¹ / Wysoka ²

*wskaźnik seroprotekcji; ^aodpowieź na szczepienie w kontekście szczepionki przeciw krztuścowi czyli obecność przeciwciał powyżej poziomu 5 ELU/ml u dzieci początkowo seronegatywnych lub dzieci początkowo seropozytywnych utrzymanie przynajmniej poziomu sprzed szczepienia, ^bwyniki w badaniu Zepp 2004 przedstawione wyłącznie dla 1 ocenianej grupy terapeutycznej (Infanrix hexa); ^c badanie Cheng 2004 oraz Aristegui 2003; [†]N

Tabela 21 Analiza skuteczności klinicznej: stężenie/miano przeciwciał - średnia geometryczna (GMC/GMT). Wyniki w 1 msc o szczepieniu uzupełniającym, przed szczepieniem uzupełniającym oraz po szczepieniu uzupełniającym po 3,5-4 latach (Zepp 2004- publikacja Heininger 2007); Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV

Punkt końcowy (rodzaj przeciwciał)	Infanrix hexa ¹		Infanrix-IPV/Hib+HBV		Infanrix hexa		Infanrix hexa		Infanrix-IPV/Hib+HBV		GRADE		
	Zepp 2004 (Heininger 2007)						Zepp 2004 (Heininger 2007)						
	N	GMT/GMC (95% CI)	N	GMT/GMC (95% CI)	N	GMT/GMC (95% CI)	N	GMT/GMC (95% CI)	N	GMT/GMC (95% CI)			
	po 7-12 msc od momentu podania szczepienia pierwotnego (przed szczepieniem uzupełniającym)				Szczepienie uzupełniające (po 1 msc)		Szczepienie uzupełniające (po 3,5-4 lata)						
anty-błonica (≥0,1 IU/ml)*	304	0,122 (0,111;0,135)	91	0,107 (0,089;0,128)	307	3,631 (3,277;4,024)	88	0,235 (0,185; 0,299)	35	0,194 (0,127; 0,296)	Średnia ¹ / Wysoka		
anty-tężec (≥0,1 IU/ml)*	304	0,278 (0,252;0,307)	90	0,242 (0,201;0,290)	307	4,720 (4,33;5,139)	89	0,229 (0,178; 0,293)	36	0,302 (0,191; 0,476)	Średnia ¹ / Wysoka		
anty-HBs (≥10 mIU/ml)*	304	150,7 (129,5;175,3)	90	101,6 (71,5;144,3)	307	3793,5 (3109,7;4627,6)	89	275,1 (163,2; 463,9)	28	71,2 (34,8; 145,4)	Średnia ¹ / Wysoka ²		
anty-krztusiec ³	anty-PT	303	8,2 (7,5;9,1)	90	5,7 (4,8;6,8)	307	86,1 (79,4;93,5)	87	4,4 (3,7;5,3)	36	3,3 (2,7;4,0)	Średnia ¹ / Wysoka	
	anty-FHA	297	38,4 (35,0;42,2)	88	32,0 (27,2;37,6)	306	422,2 (392,4;454,4)	88	65,3 (50,3;84,6)	35	55,3 (38,0;80,3)	Średnia ¹ / Wysoka	
	Any-PRN	305	17,8 (15,8;20,1)	91	17,6 (14,6;21,3)	307	404,9 (367,1-446,5)	89	22,4 (17,3;28,9)	36	28,4 (19,0;42,4)	Średnia ¹ / Wysoka	
anty-pdli ⁴	typ 1 (≥1:8)	277	69,1 (58,6;81,4)	78	54,2 (41,1;71,5)	281	1341,8 (1191,7;1510,8)	89	97,6 (73,2;130,2)	33	57,7 (35,4;93,9)	Średnia ¹ / Wysoka	
	typ 2 (≥1:8)	271	47,2 (40,3;55,4)	76	42,9 (33,4;55,1)	271	1662,5 (1466,2;1885,0)	87	104,5 (72,6;150,6)	33	63,9 (38,1;107,1)	Średnia ¹ / Wysoka	
	typ 3 (≥1:8)	278	130,3 (112,4;150,9)	78	97,4 (75,4;125,9)	279	3146,8 (2827,4;3502,2)	86	259,1 (187,5;358,0)	33	184,8 (113,0;302,2)	Średnia ¹ / Wysoka	
anty-PRP ⁵	anty-PRP	302	0,523 (0,452;0,605)	89	0,480 (0,366-0,628)	307	45,079 (38,566;52,692)	88	2,683 (2,083;3,457)	35	2,406 (1,565;3,701)	Średnia ¹ / Wysoka	

*wskaźnik seroprotekcji; ¹odpowiedź na szczepienie w kontekście szczepionki przeciw krztuścowi czyli obecność przeciwciał powyżej poziomu 5 ELU/ml u dzieci początkowo seronegatywnych lub dzieci początkowo seropozytywnych utrzymanie przynajmniej poziomu sprzed szczepienia; ²wyniki przedstawione wyłącznie dla 1 ocenianej grupy terapeutycznej (Infanrix hexa)

W badaniu *Cheng 2004* średnie geometryczne stężenie przeciwciał po zastosowaniu szczepienia obiema analizowanymi szczepionkami znacznie wzrosło w 6 msc (3 dawki) w porównaniu do wartości uzyskanych po podaniu 2 dawek szczepionek (3 msc). Wartości GMT dla poszczególnych antygenów były porównywalne pomiędzy szczepionkami.

W badaniu *Zepp 2004 (Heininger 2007)* średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał w surowicy po 1 msc od szczepienia uzupełniającego oraz u dzieci w 3,5-4 lat po szczepieniu uzupełniającym była porównywalna pomiędzy analizowanymi szczepionkami.

5.9. Bezpieczeństwo

W analizowanych badaniach oceniono wszystkie istotne punkty końcowe tj.: zgony, utraty z badania, ciężkie niepożądane zdarzenia niepożądane rozumiane również jako niepożądane odczyny poszczepienne, miejscowe i ogólne niepożądane odczyny poszczepienne.

Wyniki dla analizy bezpieczeństwa zostały przedstawione w okresie podawania szczepienia pierwotnego (*Zepp 2004, Cheng 2004, Aristegui 2003*) i uzupełniającego (*Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005*).

Analiza ITT została spełniona wyłącznie dla punktu końcowego zgony oraz utrata z badania (*Zepp 2004*).

5.9.1. Zgony

Jedynie w badaniu *Zepp 2004* poddano ocenie częstość występowania zgonów. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 22 Analiza bezpieczeństwa: Zgony, *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib+HBV (Zepp 2004)*

Badanie	Infanrix hexa		Infanrix-IPV/Hib+HBV		OR* (95% CI)	GRADE
	N	n (%)	N	n (%) [^]		
Zgony						
<i>Zepp 2004</i>	2121	0 (0,0)	708	1 (0,1)	0,27 (0,00; 28,63)	Wysoka

*OR obliczony metodą Peto, [^]obliczono na podstawie dostępnych danych

Odnotowano wyłącznie 1 przypadek zgonu, który wystąpił w grupie kontrolnej (*Infanrix-IPV/Hib+HBV*). Dziecko zmarło 15 dni po podaniu pierwszej dawki szczepionki z powodu nagłej śmierci łóżeczkowej. Badacze nie uznali ten przypadek za związany z zastosowanym szczepieniem.

5.9.2. Utraty pacjentów z badania

Autorzy badania *Zepp 2004* (publikacja *Saenger 2005* - badanie B) analizowali odsetki dzieci, które utracono z badania z powodu wystąpienia SAEs. Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 23 Analiza bezpieczeństwa: utraty z powodu SAEs, *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib+HBV* (Zepp 2004, publikacja Saenger 2005)

Badanie (publikacja)	<i>Infanrix hexa</i>		<i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i>		OR* (95% CI)	GRADE
	N	n (%)	N	n (%) [^]		
Utrata z powodu SAEs						
<i>Zepp 2004 (Saenger 2005)</i>	4032	0 (0,0)	4018	1 (0,02)	0,13 (0,00; 6,80)	Wysoka

*OR obliczony metodą Peto, [^]obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu A (*Saenger 2005*) utracono jedno dziecko po 26. dniach od podania szczepienia z powodu wystąpienia gorączki z drgawkami. W publikacji *Heininger 2007* podano natomiast informacje, iż w trakcie trwania badania nie utracono żadnego dziecka z powodu wystąpienia niepożądanego odczynu poszczepiennego.

W 2 próbach klinicznych *Zepp 2004*, *Aristegui 2003* podawano informacje dotyczące dzieci włączonych do poszczególnych analiz (tj. skuteczności i bezpieczeństwa), w tym między innymi utraty wraz z powodem wykluczenia. Szczegółowe dane zawarto w Tabeli 9. Autorzy badania *Cheng 2004* nie zamieścili informacji o utracach dzieci z badania.

5.9.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

We wszystkich włączonych badaniach analizowano częstość/przypadki wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. *serious adverse events*, SAEs). Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 24 Analiza bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane po szczepieniu pierwotnym lub uzupełniającym badanymi szczepionkami (*Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib+HBV*) (*Zepp 2004* publikacja Saenger 2005)

Badanie (publikacja)	<i>Infanrix hexa</i>		<i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i>		RR (95% CI)	GRADE
	N	n (%)	N	n (%)		
SAEs ogółem						
<i>Zepp 2004</i>	2163	55 (2,6) ^{^^}	720	24 (3,3)	0,76 (0,48; 1,22)	Wysoka
<i>Zepp 2004 (Saenger 2005)[^]</i>	4032	18 (0,4)	4018	24 [†] (0,6)	0,75 (0,41; 1,37)	Wysoka
<i>Zepp 2004 (Saenger 2005)[†]</i>	-	7 [‡] (0,7)	-	2 [‡] (0,4)	-	Średnia [‡]
SAEs związane z zastosowanym szczepieniem						
<i>Zepp 2004</i>	2163	2 ^{**} (0,09) ^{^^}	720	1 [‡] (0,14)	0,67 (0,06; 7,33)	Wysoka

[^]wyniki dla badania B; [†]wyniki z badania A; [‡]brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej ze względu na brak całkowitej liczby pacjentów w danej grupie; [§]SAEs, które wystąpiły w ciągu 30 dni od podania szczepionek; [†]2 przypadki związane z zastosowaną immunizacją (u 1 dziecka: drgawki gorączkowe i zapalenie migdałków, u 2 dziecka: nawracające wymioty). Oboje dzieci powróciło do zdrowia w ciągu 9 dni; ^{^^}obliczono na podstawie dostępnych danych; ^{**}1 dziecko wymagało hospitalizacji z powodu gorączki oraz także przechodziło łagodne zapalenie krtań z kolei 2 dziecko doznało alergii 5h po podaniu 2 dawki szczepionki; [‡]gorączka, która wymagała hospitalizacji wraz z podejrzeniem zapalenia opon mózgowych.

Nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie w częstości występowania SAEs ogółem pomiędzy analizowanymi szczepionkami.

W badaniu *Cheng 2004* odnotowano 13 ciężkich zdarzeń niepożądanych (8 SAEs – *Infanrix hexa* oraz 5 SAEs – *Infanrix-IPV/Hib+HBV*) po podaniu szczepienia pierwotnego. Jeden przypadek w grupie *Infanrix-IPV/Hib+HBV* został sklasyfikowany jako mający związek z zastosowaną terapią (hospitalizacja z powodu gorączki), przy czym po podaniu pozostałych dawek szczepionki nie odnotowano żadnych innych niepożądanych odczynów poszczepiennych. Natomiast w publikacji *Heininger 2007* zareportowano 2 przypadki SAEs po podaniu szczepienia uzupełniającego (hospitalizacja z powodu konwulsji z powodu gorączki). Jedno SAEs zostało uznane za związane z zastosowanym szczepieniem. W publikacji *Saenger 2005* w badaniu A żadne SAE nie wystąpiło w ciągu 4 dni od podania szczepionek zatem nie uznano je za związane z zastosowanym szczepieniem. Natomiast w badaniu B opisanym w tej samej publikacji 12 dzieci odwiedziło pogotowie ratunkowe lub było hospitalizowane w ciągu 4 dni od momentu podania szczepionki (3 (0,1%) w grupie *Infanrix hexa* oraz 9 (0,2%) dzieci z grupy *Infanrix-IPV/Hib+HBV*). Jak podano w opracowaniu nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami. W publikacji *Aristegui 2003* podano wyłącznie informacje, iż zareportowano 4 SAEs, które zostały uznane za niezwiązane z zastosowanym szczepieniem.

5.9.4. Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem

W dwóch badaniach *Cheng 2004* oraz *Zepp 2004* (publikacja *Saenger 2005*) poddano ocenie częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem. W badaniu *Cheng 2004* uwzględniono zarówno niepożądane odczyny poszczepienne (spodziewane (*solicited*) jak i niespodziewane (*unsolicited*) łącznie. Natomiast w badaniu *Zepp 2004* (publikacja *Saenger 2005*) analizowano tylko spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne ogółem oraz 3. stopnia. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 25 Analiza bezpieczeństwa: Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem; *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib+HBV* (*Cheng 2004*, *Zepp 2004* (publikacja *Saenger 2005*))

Badanie (publikacja)	Infanrix hexa		Infanrix-IPV/Hib+HBV		RR (95% CI)	GRADE
	N	n [^] (%) (95% CI)	N	n [^] (%) (95% CI)		
Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem (' <i>solicited</i> ' oraz ' <i>unsolicited</i> ') po podaniu szczepienia pierwotnego						
<i>Cheng 2004</i>	68	59 (75,0)	71	51 (83,3)	0,90 (0,76; 1,07)	Wysoka
Niepożądane odczyny poszczepienne spodziewane (ogółem) po podaniu szczepienia uzupełniającego						
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>) [*]	686	495 (72,2) (68,6; 75,5)	227	157 (69,2) (62,7; 75,1)	1,04 (0,95; 1,15)	Wysoka
Niepożądane odczyny poszczepienne spodziewane (3. stopnia) po podaniu szczepienia uzupełniającego						
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>) [*]	686	143 (20,8) (17,9; 24,1)	227	33 (14,5) (10,2; 19,8)	1,43 (1,01; 2,03) ^{^^}	Wysoka

[^]obliczono na podstawie dostępnych danych; ^{*}badanie A; ^{^^}RD=0,06 (95% CI: 0,01; 0,12), ^{^^}NNH=17 (95% CI: 9; 100)

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi szczepionkami w częstości występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem (zarówno po szczepieniu pierwotnym jak i uzupełniającym). Istotny statystycznie wynik uzyskano dla odczynów poszczepiennych 3. stopnia po podaniu szczepienia uzupełniającego na korzyść grupy kontrolnej. Obliczony RR wynosi 1,43 (95% 1,01; 2,03) co oznacza, że ryzyko wystąpienia niepożądanego odczynu poszczepiennego w 3. stopniu nasilenia w grupie *Infanrix hexa* jest 1,43 razy większe niż w grupie kontrolnej. Obliczony parametr NNH wynosi 17 (95%CI: 9; 100), a zatem podając 17 dzieciom szczepionkę *Infanrix hexa* zamiast *Infanrix-IPV/Hib+HBV* w schemacie szczepienia

uzupełniającego można się spodziewać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku niepożądanego odczynu poszczepiennego 3. stopnia nasilenia. Wysoka górna wartość przedziału ufności świadczy o braku istotności klinicznej otrzymanego wyniku.

Natomiast obliczona przez autorów publikacji *Zepp 2004 (Soenger 2005)* procentowa różnica (95% CI) nie wykazała istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi szczepionkami i wynosiła 6,31% (95% CI: 0,99; 11,36). Zatem zgodnie z założeniami autorów badania hipoteza *non-inferiority* nie została spełniona, gdyż górna granica przedziału ufności została przekroczona (nie większa niż 10%).

5.9.5. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

Autorzy badania *Aristegui 2003* analizowali w dniu szczepienia pierwotnego oraz po 4-dniowym okresie obserwacji miejscowe odczyny poszczepienne (ogółem oraz 3. stopnia nasilenia). Ze względu, iż autorzy publikacji przedstawili wyniki w postaci liczby przypadków nie było możliwe przeprowadzenie analizy statystycznej dla porównania *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib+HBV*. Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 26 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe odczyny poszczepienne; *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib+HBV*, *Infanrix IPV/Hib (Aristegui 2003)*

Infanrix hexa N=359		Infanrix-IPV/Hib+HBV N=345		Infanrix-IPV/Hib N=345		HBV N=345		GRADE
n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
Ból ogółem								
81	22,6 (18,3-27,2)	58	16,8 (13,0-21,2)	34	9,9 (6,9-13,5)	61	17,7 (13,8-22,1)	Średnia ¹
Ból 3. Stopnia								
9	2,5 (1,2-4,7)	4	1,2 (0,3-2,9)	1	0,3 (0,0-1,6)	4	1,2 (0,3-2,9)	Średnia ¹
Zaczerwienienie ogółem								
109	30,4 (25,6-35,4)	72	20,9 (16,7-25,5)	40	11,6 (8,4-15,5)	82	23,8 (19,4-28,6)	Średnia ¹
Zaczerwienienie 3. Stopnia								
4	1,1 (0,3-2,8)	1	0,3 (0,0-1,6)	0	0,0 (0,0-1,1)	1	0,3 (0,0-1,6)	Średnia ¹
Obrzęk ogółem								
81	22,6* (18,3-27,2)	52	15,1 (11,5-19,3)	18	5,2 (3,1-8,1)	57	16,5* (12,8-20,9)	Średnia ¹
Obrzęk 3. Stopnia								
5	1,4 (0,5-3,2)	3	0,9 (0,2-2,5)	0	0,0 (0,0-1,1)	3	0,9 (0,2-2,5)	Średnia ¹

N: liczba zwróconych dzienników po podaniu wszystkich dawek szczepionek; n: całkowita liczba odnotowanych przypadków miejscowych odczynów poszczepiennych; *p<0,05; ¹ brak możliwości wykonania analizy statystycznej wyniki przedstawione jako liczba przypadków

Najczęściej raportowano zaczerwienienie oraz ból. Autorzy badania nie odnotowali statystycznie istotnych różnic między obiema grupami za wyjątkiem całkowitego obrzęku ogółem (p<0,05), gdzie uzyskany wynik był na korzyść grupy kontrolnej. Wszystkie odczyny w 3. stopniu nasilenia były związane z zastosowanym szczepieniem.

W próbie klinicznej *Aristegui 2003* przedstawiono dodatkowo dane dotyczące liczby dzieci, u których po każdej dawce szczepionki zaobserwowano miejscowe odczyny poszczepienne. Wyniki dla dzieci otrzymujących *Infanrix-IPV/Hib* w koadministracji ze szczepionką HBV, podawano oddzielnie. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 27 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe odczyny poszczepienne, które wystąpiły po każdej dawce szczepionki; *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib*, HBV (*Aristegui 2003*)

Dawka	Infanrix hexa N=120	Infanrix-IPV/Hib N=115	HBV N=115	GRADE
	n* (%)	n* (%)	n* (%)	
Ból				
1. dawka	30 (25,0)	26 (22,6)	15 (13,0)	Średnia ¹
2. dawka	26 (21,8) [^]	19 (15,7)	13 (11,3)	Średnia ¹
3. dawka	25 (20,8)	14 (12,2)	6 (5,2)	Średnia ¹
Zaczerwienienie				
1. dawka	34 (28,3)	22 (19,1)	13 (11,3)	Średnia ¹
2. dawka	40 (33,6) [^]	24 (20,0)	15 (13,0)	Niska ¹
3. dawka	35 (29,2)	27 (23,5)	12 (10,4)	Średnia ¹
Obrzęk				
1. dawka	27 (22,5)	16 (13,9)	5 (4,3)	Średnia ¹
2. dawka	28 (23,5) [^]	17(13,9)	6 (5,2)	Średnia ¹
3. dawka	26 (21,7)	20 (17,4)	7 (6,1)	Średnia ¹

^{*}Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]U 1 dziecka dzienniczek nie został uzupełniony o dane dotyczące miejscowych odczynów poszczepiennych (n=119-dawka II). ¹ brak możliwości wykonania analizy statystycznej wyników dla grupy kontrolnej, czyli *Infanrix-IPV/Hib* w koadministracji ze szczepionką HBV, podawano oddzielnie

Po 1. dawce szczepionki *Infanrix hexa* najczęściej odnotowywano zaczerwienienie (28,3%), natomiast w grupie kontrolnej (zarówno *Infanrix-IPV/Hib* jak i HBV) ból (22,6%).

Po 2. i 3. dawce w grupie *Infanrix hexa* również najczęściej raportowano zaczerwienienie: 33,6% i 29,2%. Z kolei w grupie kontrolnej *Infanrix-IPV/Hib*: obrzęk.

Autorzy eksperymentu *Cheng 2004* analizowali również częstość wystąpienia miejscowych odczynów poszczepiennych, które raportowano w dniu szczepienia oraz 4-dniowym okresie obserwacji po cyklu szczepienia pierwotnego. Wyniki dla dzieci otrzymujących *Infanrix-IPV/Hib* w koadministracji ze szczepionką HBV, podawano oddzielnie. Szczegółowe dane zawarto poniżej.

Tabela 28 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe odczyny poszczepienne; *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib*, HBV (Cheng 2004)

<i>Infanrix hexa</i> N=68	<i>Infanrix-IPV/Hib</i> N=71	HBV N=71	GRADE
% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	
Ból ogółem			
16,2 (8,4; 27,1)	31,0 (20,5; 43,1)	26,8 (16,9; 38,6)	Średnia ¹
Ból 3. Stopnia			
0 (0,0; 5,3)	1,4 (0,0; 7,6)	0 (0,0; 5,1)	Średnia ¹
Zaczerwienienie ogółem			
17,69 (9,5; 28,8)	14,1 (7,0; 24,4)	11,3 (5,0; 21,0)	Średnia ¹
Zaczerwienienie ≥20 mm			
0 (0,0; 5,3)	0 (0,0; 5,1)	0 (0,0; 5,1)	Średnia ¹
Obrzęk ogółem			
11,8 (5,2; 21,9)	11,3 (5,0; 21,0)	7,0 (2,3; 15,7)	Średnia ¹
Obrzęk ≥20 mm			
0 (0,0; 5,3)	0 (0,0; 5,1)	0 (0,0; 5,1)	Średnia ¹

¹ brak możliwości wykonania analizy statystycznej wyników dla grupy kontrolnej, czyli *Infanrix-IPV/Hib* w koadministracji ze szczepionką HBV, podawano oddzielnie

Ból w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej zgłaszanym objawem miejscowym u osób otrzymujących szczepionkę *Infanrix-IPV/Hib* (31,0%), natomiast w grupie w *Infanrix hexa* najczęściej raportowano zaczerwienienie (17,6%). Odnotowano tylko 1 niepożądany odczyn poszczepienny 3. stopnia nasilenia jakim był ból.

Podana przy narodzinach wszystkim analizowanym dzieciom jedna dawka szczepionki przeciwko HBV związana była z nielicznymi łagodnymi miejscowymi niepożądanymi odczynami poszczepiennymi do których zaliczono: zaczerwienienie/obrzęk u 1,4% dzieci z grupy *Infanrix hexa* oraz u 4,4% dzieci z grupy *Infanrix-IPV/Hib*.

W badaniu *Zepp 2004* (badanie A) poddano ocenie odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne w okresie do 4 dni po podaniu dawki szczepionki.

Tabela 29 Odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib+HBV* (Zepp 2004)

Infanrix hexa, %	Infanrix-IPV/Hib +HBV, %	GRADE
Ból 3. Stopnia		
1,0	1,1	Średnia ¹
Zaczerwienienie 3. Stopnia		
2,0	0,7	Średnia ¹
Obrzęk 3. Stopnia		
2,6	0,9	Średnia ¹

¹ brak możliwości wykonania analizy statystycznej

Najczęściej raportowanym miejscowym niepożądanym odczynem poszczepiennym 3. stopnia występującym po szczepieniu pierwotnym szczepionką *Infanrix hexa* był obrzęk.

Tabela 30 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3-dniowym okresie obserwacji, *Infanrix hexa* (Zepp 2004, publikacja Heininger 2007)

Punkt końcowy	Infanrix hexa [N=338]		GRADE	
	n* (%)	(95% CI)		
Ból	Ogółem	131 (38,9)	(33,6; 44,3)	Średnia ¹
	3. stopnia	20 (5,9)	(3,7; 9,0)	Średnia ¹
Zaczerwienienie	Ogółem	184 (54,6)	(49,1; 60,0)	Średnia ¹
	3. stopnia	37 (11,0)	(7,8; 14,8)	Średnia ¹
Obrzęk	Ogółem	125 (37,1)	(31,9; 42,5)	Średnia ¹
	3. stopnia	35 (10,4)	(7,3; 14,1)	Średnia ¹

¹wyniki przedstawione wyłącznie dla 1 ocenianej grupy terapeutycznej (*Infanrix hexa*); *obliczono na podstawie dostępnych danych

Najczęściej odnotowywanym miejscowym niepożądanym odczynem poszczepiennym po podaniu szczepienia uzupełniającego było zaczerwienienie.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z badania Zepp 2004 (publikacja Saenger 2005) dla częstości wystąpienia miejscowych odczynów poszczepiennych po podaniu szczepienia uzupełniającego.

Tabela 31 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne odnotowywane w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3-dniowym okresie obserwacji; *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib + HBV* (*Zepp 2004*, publikacja *Saenger 2005*)

Badanie (publikacja)	Infanrix hexa [N=685]		Infanrix-IPV/Hib +HBV [N=227]		RR /RB (95% CI)	GRADE
	n* (%)	(95% CI)	n* (%)	(95% CI)		
Ból ogółem						
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>)	214 (31,2)	(27,8; 34,9)	75 (33,0)	(27,0; 39,6)	0,95 (0,76; 1,17)	Wysoka
Ból 3. Stopnia						
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>)	44 (6,4)	(4,7;8,5)	7 (3,1)	(1,2; 6,3)	2,08 (0,95; 4,56)	Wysoka
Zaczerwienienie ogółem						
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>)	330 (48,2)	(44,4; 52,0)	97 (42,7)	(36,2; 49,4)	1,13 (0,95; 1,34)	Wysoka
Zaczerwienienie 3. Stopnia						
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>)	60 (8,8)	(6,8; 11,1)	14 (6,2)	(3,4; 10,1)	1,42 (0,81; 4,49)	Wysoka
Obrzęk ogółem						
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>)	210 (30,7)	(27,2; 34,3)	62 (27,3)	(21,6; 33,6)	1,12 (0,88; 1,43)	Wysoka
Obrzęk 3. Stopnia						
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>)	59 (8,6)	(6,6; 11,0)	17 (7,5)	(4,4; 11,7)	1,15 (0,68; 1,93)	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; badanie A

Przeprowadzona analiza statystyczna nie wykazała znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania poszczególnych niepożądanych odczynów poszczepiennych zarówno ogółem jak i 3. stopnia nasilenia. Najczęściej odnotowywanym miejscowym niepożądanym odczynem poszczepiennym po podaniu pojedynczej dawki szczepionki *Infanrix hexa* w było zaczerwienienie (48,2%).

5.9.6. Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące liczby odnotowanych przypadków wystąpienia ogólnych odczynów poszczepiennych z badania *Cheng 2004*.

Tabela 32 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym; Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV (Cheng 2004)

Punkt końcowy	Infanrix hexa [N=68]		Infanrix-IPV/Hib+HBV [N=71]		RR/OR ^a (95% CI)	GRADE
	n* (%)	(95% CI)	n* (%)	(95% CI)		
Gorączka						
Ogółem*	34 (50,0)	(37,6; 62,4)	29 (40,8)	(29,3; 53,2)	1,22 (0,85; 1,77)	Wysoka
3. stopnia [^]	1 (1,5)	(0,0; 7,9)	0 (0)	(0,0; 5,1)	7,72 (0,15; 389,54) ^a	Wysoka
Związana z zastosowaną szczepionką	0 (0,0)	(0,0-5,3)	3 (4,2)	(0,9; 11,9)	0,14 (0,01; 1,34) ^a	Wysoka
Drażliwość						
Ogółem	23 (33,8)	(22,8; 46,3)	35 (49,3)	(37,2; 61,4)	0,69 (0,46; 1,03)	Wysoka
3. stopnia	3 (4,4)	(0,9; 12,4)	2 (2,8)	(0,3; 9,8)	1,57 (0,27; 9,09)	Wysoka
Związana z zastosowaną szczepionką	0 (0,0)	(0,0; 5,3)	0 (0,0)	(0,0; 5,1)	-	Wysoka
Utrata apetytu						
Ogółem	13 (19,1)	(10,61; 30,5)	26 (36,6)	(25,5; 48,9)	0,52 (0,29; 0,93) ^a	Wysoka
3. stopnia	0 (0,0)	(0,0; 5,3)	0 (0,0)	(0,0; 5,1)	-	Wysoka
Związana z zastosowaną szczepionką	0 (0,0)	(0,0; 5,3)	0 (0,0)	0 (0,0; 5,1)	-	Wysoka
Senność						
Ogółem	15 (22,1)	(12,9; 33,8)	21 (29,6)	(19,3; 41,6)	0,75 (0,42; 1,32)	Wysoka
3. stopnia	0 (0,0)	(0,0; 5,3)	0 (0,0)	(0,0; 5,1)	-	Wysoka
Związana z zastosowaną szczepionką	0 (0,0)	(0,0; 5,3)	0 (0,0)	(0,0; 5,1)	-	Wysoka

* $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$; ** $> 39,0^{\circ}\text{C}$ ^aObliczono na podstawie dostępnych danych; ^bRD=-0,18 (95% CI: -0,32, -0,03); ^cobliczono metodą Peto

Nie odnotowano w grupie ocenianej interwencji żadnego przypadku ogólnego niepożądanego odczynu poszczepiennego związanego ze szczepionką. Natomiast w grupie Infanrix-IPV/Hib+HBV zarejestrowano 3 przypadki gorączki, które według opinii badaczy były związane z zastosowaną interwencją. Częstość wystąpienia poszczególnych ogólnych NOP (ogółem, 3. stopnia nasilenia), które zgłaszano w dniu szczepienia pierwotnego lub w okresie 4 dni od podania szczepionki była porównywalna w obu grupach. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi szczepionkami. Przy czym istotnie częściej raportowano występowanie utraty apetytu w grupie kontrolnej niż w grupie ocenianej interwencji. Obliczone ryzyko względne wynosi 0,52 (95% CI 0,29; 0,93) co oznacza, że ryzyko wystąpienia utraty apetytu w grupie Infanrix hexa stanowi 52% analogicznego ryzyka w grupie komparatora.

Obliczony parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 34), a zatem podając 6 dzieciom szczepionkę Infanrix hexa zamiast Infanrix-IPV/Hib+HBV w schemacie szczepienia pierwotnego uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku utraty apetytu.

W publikacji podkreślono, iż gorączka, która wystąpiła u 5,6% (95% CI: 1,6; 13,8) dzieci z grupy Infanrix hexa oraz u 14,7% (95% CI: 7,3; 25,4) dzieci z grupy Infanrix-IPV/Hib+HBV była związana z podawaną wszystkim dzieciom przy porodzie jedną dawką szczepionki przeciw HBV.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące częstości odnotowanych przypadków wystąpienia ogólnych odczynów poszczepiennych, które wystąpiły w trakcie podawania szczepienia pierwotnego.

Tabela 33 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne odczyny poszczepienne; Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV (Aristegui 2003)

Badanie	Infanrix hexa [N=359]		Infanrix-IPV/Hib + HBV [N=345]		GRADE
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
Gorączka ogółem*					
Aristegui 2003	76 [^]	21,1 (17,0; 25,7)	42 [^]	12,2 (8,9; 16,1)	Średnia ¹
Gorączka 3. stopnia**					
Aristegui 2003	0	0 (0,0; 1,0)	1	0,3 (0,0; 1,6)	Średnia ¹
Drażliwość ogółem					
Aristegui 2003	143	39,7 (34,6; 45,0)	113	32,8 (27,8; 38,0)	Średnia ¹
Drażliwość 3. Stopnia					
Aristegui 2003	143	39,7 (34,6; 45,0)	113	32,8 (27,8; 38,0)	Średnia ¹
Utrata apetytu ogółem					
Aristegui 2003	91	25,3 (20,9;30,1)	74	21,4 (17,2; 26,2)	Średnia ¹
Utrata apetytu 3. Stopnia					
Aristegui 2003	2	0,6 (0,1;2,0)	1	0,3 (0,0; 1,6)	Średnia ¹
Senność ogółem					
Aristegui 2003	99	27,5 (23,0;32,4)	100	29,0 (24,3; 34,1)	Średnia ¹
Senność 3. Stopnia					
Aristegui 2003	1	0,3 (0,0; 1,5)	1	0,3 (0,0; 1,6)	Średnia ¹

*temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$; **temperatura $> 39,5^{\circ}\text{C}$; N: liczba zwróconych dzienników po podaniu wszystkich dawek szczepionek; n: całkowita liczba odnotowanych przypadków ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych; ¹ brak możliwości wykonania analizy statystycznej, wyniki przedstawione jako liczba przypadków

Gorączka była częściej zgłaszana w grupie Infanrix hexa (21,1%), niż w grupie kontrolnej (12,2%), $p < 0,05$. W obu porównywanych grupach raportowano ze zbliżoną częstością drażliwość, utratę apetytu i senność. Wszystkie objawy 3. stopnia zostały określone przez badaczy jako nie związane z podawanymi szczepionkami. W badaniu Zepp 2004 (badanie A) poddano ocenie odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w okresie do 4 dni po podaniu dawki szczepionki.

Tabela 34 Odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib+HBV* (Zepp 2004)

Infanrix hexa, %	Infanrix-IPV/Hib +HBV, %	GRADE
Utrata apetytu ogółem		
19,0	18,0	Średnia ¹
Utrata apetytu 3. Stopnia		
0,8	0,4	Średnia ¹
Gorączka 3. Stopnia		
0,5	0,5	Średnia ¹
Senność 3. Stopnia		
1,5	0,9	Średnia ¹
Drażliwość 3. Stopnia		
2,4	3,4	Średnia ¹

¹ brak możliwości wykonania analizy statystycznej

Najczęściej zgłaszanym niepożądanym odczynem poszczepiennym w obu grupach była utrata apetytu. Brak znaczącego wzrostu częstości występowania ww. objawów obserwowano po podaniu 2 i 3 dawki. Ponadto podkreślono, iż częstość występowania drażliwości, utraty apetytu i senności, zwykle zmniejszała się z podawaniem kolejnych dawek.

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3-dniowym okresie obserwacji.

Tabela 35 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3-dniowym okresie obserwacji, *Infanrix hexa* (Zepp 2004, publikacja Heininger 2007)

Punkt końcowy		Infanrix hexa [N=338]		GRADE
		n* (%)	(95% CI)	
Senność	Ogółem	130 (38,5)	(33,2; 43,9)	Średnia ¹
	3. stopnia	8 (2,4)	(1,0; 4,6)	Średnia ¹
Gorączka	Ogółem	155 (45,9)	(40,5; 51,3)	Średnia ¹
	3. stopnia	15 (4,4)	(2,5; 7,2)	Średnia ¹
Drażliwość	Ogółem	154 (45,6)	(40,2; 51,0)	Średnia ¹
	3. stopnia	12 (3,6)	(1,8-6,1)	Średnia ¹
Utrata apetytu	Ogółem	97 (28,7)	28,7 (23,9; 33,8)	Średnia ¹
	3. stopnia	12 (3,6)	(1,8; 6,1)	Średnia ¹

¹wyniki przedstawione wyłącznie dla 1 ocenianej grupy terapeutycznej (*Infanrix hexa*); *obliczono na podstawie dostępnych danych

Najczęściej raportowanym niepożądanym odczynem poszczepiennym po podaniu szczepionki *Infanrix hexa* w schemacie szczepienia pierwotnego była drażliwość oraz gorączka.

W badaniu *Zepp 2004* (*Saenger 2005*) poddano ocenie częstość raportowania przypadków ogólnych odczynów poszczepiennych w trakcie podawania dawek uzupełniających badanych szczepionek. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 36 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne niepożądane odczyny poszczepienne odnotowywane w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3-dniowym okresie obserwacji; *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib*, HBV (*Zepp 2004*, publikacja *Saenger 2005*)

Badanie (publikacja)	<i>Infanrix hexa</i> [N=685]		<i>Infanrix-IPV/Hib</i> +HBV [N=227]		RR /RB (95% CI)	RD (95% CI)	GRADE
	n* (%)	(95% CI)	n* (%)	(95% CI)			
Senność ogółem							
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>)	231 (33,7)	(30,2; 37,4)	69 (30,4)	(24,5; 36,8)	1,11 (0,9; 1,39)	-	Wysoka
Senność 3. Stopnia							
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>)	14 (2,0)	(1,1; 3,4)	3 (1,3)	(0,3; 3,8)	1,55 (0,45; 5,33)	-	Wysoka
Gorączka ogółem							
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>)	289 (42,2)	(38,5; 46,0)	79 (34,8)	(28,6; 41,4)	1,21 (0,99; 1,48)	-	Wysoka
Gorączka 3. stopnia-							
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>)	25	3,6 (2,4-5,3)	4 (1,8)	(0,5; 4,5)	2,07 (0,73; 5,89)	-	Wysoka
Drażliwość ogółem							
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>)	238	(31,2; 38,4)	70 (30,8)	(24,9; 37,3)	1,13 (0,90; 1,40)	-	Wysoka
Drażliwość 3. Stopnia							
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>)	15 (2,2)	(1,2; 3,6)	2 (0,9)	(0,1; 3,1)	2,49 (0,57; 10,79)	-	Wysoka
Utrata apetytu ogółem							
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>)	195 (28,5)	(25,14; 32,0)	55 (24,2)	(18,8; 30,3)	1,17 (0,91; 1,52)	-	Wysoka
Utrata apetytu 3. Stopnia							
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>)	110 (1,6)	(0,8; 2,9)	20 (0,9)	(0,1; 3,1)	1,82 (1,16; 2,86)	0,07 (0,03; 0,12)	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; badanie A

Przeprowadzona analiza statystyczna wykazała jedynie istotne statystycznie różnice w przypadku utraty apetytu w 3 stopniu nasilenia. Obliczone ryzyko względne wynosi 1,82 (95% CI: 1,16; 2,86), co oznacza, że ryzyko wystąpienia utraty apetytu w 3. stopniu nasilenia w grupie ocenianej interwencji jest 1,82 razy większe niż w grupie kontrolnej. Natomiast obliczony parametr NNH wynosi 15 (95% CI: 9; 34), co świadczy o braku istotności klinicznej otrzymanego wyniku.

5.9.7. Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne

W dwóch badaniach *Cheng 2004*, *Zepp 2004* (*Saenger 2005*) oraz *Aristegui 2003* raportowano niespodziewanie niepożądane odczyny poszczepienne podczas szczepienia pierwotnego oraz szczepienia uzupełniającego. Szczegółowe dane zawarto w tabelach poniżej.

Tabela 37 Analiza profilu bezpieczeństwa: niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne zgłaszane po szczepieniu pierwotnym (*Cheng 2004*) lub szczepieniu uzupełniającym (*Zepp 2004* publikacja *Saenger 2005*); *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib+HBV*

Badanie	Infanrix hexa		Infanrix-IPV/Hib +HBV		RR /RB (95% CI)	RD (95% CI)	GRADE
	N	n (%)*	N	n (%)*			
Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne po cyklu szczepienia pierwotnego							
<i>Cheng 2004</i>	68	16 (23,5)	78	29 (37,2)	0,58 (0,35, 0,96)	-0,17 (-0,33, -0,02)	Wysoka
Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu uzupełniającym							
<i>Zepp 2004</i> (<i>Saenger 2005</i>)	685	275* (40,1)	227	84 (37,0)	1,08 (0,89; 1,32)	-	Wysoka

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W badaniu *Zepp 2004* (*Saenger 2005*) częstość zgłaszania niespodziewanych reakcji po szczepieniu dawką uzupełniającą badanymi szczepionkami była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami. Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami w ocenie ww. punktu końcowego. Większość tych zdarzeń dotyczyła zaburzeń dróg oddechowych, zaburzeń żołądkowo-jelitowych oraz zapalenia spojówek.

W badaniu *Cheng 2004* istotnie częściej raportowano występowanie niespodziewanych odczynów poszczepiennych w grupie kontrolnej niż w grupie ocenianej interwencji. Obliczone ryzyko względne wynosi 0,58 (95% CI: 0,35, 0,96) co oznacza, że ryzyko wystąpienia niespodziewanego odczynu poszczepiennego w grupie *Infanrix hexa* stanowi 58% analogicznego ryzyka w grupie komparatora.

Obliczony parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 50), a zatem podając 6 dzieciom szczepionkę *Infanrix hexa* zamiast *Infanrix-IPV/Hib+HBV* w schemacie szczepienia pierwotnego uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku niespodziewanego niepożądanego odczynu poszczepiennego.

Tabela 38 Analiza profilu bezpieczeństwa: niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne; *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib+HBV* (*Aristegui 2003*)

Badanie	Infanrix hexa		Infanrix-IPV/Hib + HBV		GRADE
	n	%	n	%*	
Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne (ogółem)					
<i>Aristegui 2003</i>	110	30,64	103	29,86	Średnia ¹
Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne (związane ze szczepieniem)					
<i>Aristegui 2003</i>	11	10	1	0,97	Średnia ¹

N: liczba przypadków; 1 brak możliwości przeprowadzenia statystycznej agregacji danych, wyniki przedstawione jako częstość wystąpienia przypadków

Liczba przypadków niespodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (ogółem i związanych ze szczepieniem) była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami.

5.9.8. Niepożądane odczyny poszczepienne wymagające interwencji medycznej

W badaniu *Zepp 2004* oceniano częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych wymagających interwencji medycznej, rejestrowanych po szczepieniu pierwotnym. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 39 Analiza profilu bezpieczeństwa: Niepożądane odczyny poszczepienne wymagające interwencji medycznej, zgłaszane po szczepieniu pierwotnym; *Infanrix hexa* vs *Infanrix IPV/Hib, HBV (Zepp 2004)*

Badanie	Infanrix hexa N=2121		Infanrix-IPV/Hib +HBV N=708		RR /RB (95% CI)	RD (95% CI)	GRADE
	n* (%)	(95% CI)	n* (%)	(95% CI)			
Ogółem							
<i>Zepp 2004</i>	1350 (63,6)	(61,6; 65,7)	452 (63,8)	(60,2; 67,4)	1,00 (0,94, 1,06)	-	Wysoka
3. stopnia							
<i>Zepp 2004</i>	54 (2,5)	(1,9; 3,3)	32 (4,5)	(3,1; 6,3)	0,56 (0,37, 0,86)	-0,02 (-0,04, -0,00)	Wysoka
Prawdopodobnie związane ze szczepionką							
<i>Zepp 2004</i>	92 (4,3)	(3,5; 5,3)	29 (4,1)	(2,8; 5,8)	1,06 (0,70, 1,59)	-	Wysoka
3. stopnia i prawdopodobnie związane ze szczepionką							
<i>Zepp 2004</i>	4 (0,2)	(0,1; 0,5)	2 (0,3)	(0,0; 1,0)	0,67 (0,12, 3,64)	-	Wysoka
Wymagające hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym							
<i>Zepp 2004</i>	83 (3,9)	(3,1; 4,8)	33 (4,7)	(3,2; 6,5)	0,84 (0,57, 1,25)	-	Wysoka
Zaburzenia układu oddechowego							
<i>Zepp 2004</i>	831*	39,2	286*	40,4	0,97 (0,87, 1,06)	-	Wysoka
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe							
<i>Zepp 2004</i>	335*	15,8	114*	16,1	0,98 (0,81, 1,19)	-	Wysoka
Zaburzenia skórne							
<i>Zepp 2004</i>	316*	14,9	109*	15,4	0,97 (0,79, 1,18)	-	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Istotnie częściej zgłaszano występowanie odczynów poszczepiennych wymagających interwencji medycznej w 3. stopniu nasilenia w grupie kontrolnej niż w grupie ocenianej interwencji. Obliczone ryzyko względne wynosi 0,56 (95% CI: 0,37, 0,86) co oznacza, że ryzyko wystąpienia ww. punktu końcowego w grupie *Infanrix hexa* stanowi 56% analogicznego ryzyka w grupie komparatora.

Obliczony parametr NNT wynosi 50 (95% CI: 25; ∞), a zatem podając 50 dzieciom szczepionkę *Infanrix hexa* zamiast *Infanrix-IPV/Hib+HBV* w schemacie szczepienia pierwotnego uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku odczynu poszczepiennego wymagającego interwencji medycznej w 3. stopniu nasilenia. Wysoka górna wartość przedziału ufności świadczy o braku istotności klinicznej otrzymanego wyniku.

Natomiast obliczona przez autorów publikacji *Zepp 2004* procentowa różnica (95% CI) również wykazała istotność statystyczną pomiędzy analizowanymi szczepionkami i wynosiła -1,97% (90% CI: -3,89; -0,52). Zatem zgodnie z założeniami autorów badania hipoteza *non-inferiority* została spełniona, gdyż górna granica przedziału ufności nie została przekroczona (nie większa niż 5%).

6. OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (EKSPERYMENTALNEJ) SZCZEPIONKI INFANRIX HEXA W PORÓWNANIU ZE SZCZEPIONKĄ HEXACIMA

6.1. Wynik wyszukiwania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 3 pierwotne, randomizowane badania kliniczne w schemacie grup równoległych (*Lanata 2012* [44], *Becerra Aquino 2012* [6] *Prymula 2018* [67]) spełniające kryteria włączenia.

Wyniki wszystkich badań zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów - publikacje *Lanata* [44] i *Becerra Aquino* [6] z 2012 r. oraz *Prymula* z 2018 r. [67]. Mając na uwadze wiarygodność prezentowanych danych autorzy niniejszego raportu nie wykorzystywali dodatkowych wyników ze źródeł niepublikowanych (tj. z rejestru *ClinicalTrials.gov*; *www.clinicaltrials.gov*). Dopuszcza się jedynie uzupełnienie danych dotyczących metodyki/charakterystyk wyjściowych zidentyfikowanych badań.

Przedmiotem analizy powyższych badań stanowiła ocena immunogenności (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*, *Prymula 2018*) oraz bezpieczeństwa (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) stosowania dwóch szczepionek 6w1: *Infanrix hexa* (DTPa-HBV-IPV/Hib) vs *Hexacima*^a (DTaP-IPV-HB-PRP-T). Populacja uwzględniona w analizowanych próbach klinicznych to zdrowe dzieci w wieku około 2 miesięcy, urodzone w terminie (≥37 tygodnia ciąży) o wadze ≥2,5 kg.

Schemat szczepienia zastosowany w poszczególnych badaniach był zgodny z dawkowaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla danego preparatu. W przypadku badań *Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012* szczepienie pierwotne miało miejsce w 2, 4, 6 miesiącu życia, a w badaniu *Prymula 2018* w miesiącach: 2, 3, 4. W próbie klinicznej *Lanata 2012* schemat badania obejmuje jedynie szczepienie pierwotne. Z kolei w dwóch pozostałych badaniach przeprowadzono szczepienie uzupełniające: w 11-15 (*Prymula 2018*) lub 15-18 miesiącu życia (*Becerra Aquino 2012*).

Wieloośrodkowe badanie *Becerra Aquino 2012* składało się z 2 części (dwóch badań): z pojedynczo zaślepionej fazy szczepienia pierwotnego (NCT00404651) oraz niezaślepionej (*open-label*) fazy szczepienia uzupełniającego (NCT00654901). Należy zauważyć, iż w ramach fazy szczepienia uzupełniającego (*booster*) wszyscy pacjenci otrzymywali jedynie szczepionkę *Hexacima*. Mając powyższe na uwadze, w analizie nie uwzględniono wyników dotyczących fazy szczepienia uzupełniającego (*booster*) pochodzących z badania *Becerra Aquino 2012* ze względu na nieadekwatną interwencję. Z kolei w badaniu *Lanata 2012* schemat badania obejmuje jedynie szczepienie pierwotne.

Ponadto, w badaniu *Prymula 2018* porównywane schematy terapeutyczne były podawane w koadministracji tj. ze szczepionką przeciwko pneumokokom (*Prevenar 13*, *PCV13*) oraz rotawirusom (*RotaTeq*). W związku z powyższym, metodyka oraz wyniki badania *Prymula 2018* zostaną przedstawione oddzielnie, w rozdziale 7.

6.2. Metodyka badania

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę badań włączonych do porównania DTPa-HBV-IPV/Hib (*Infanrix hexa*) vs DTaP-IPV-HB-PRP-T (*Hexacima*).

^a W badaniach zastosowano inną nazwę handlową szczepionki - *Hexxim*.

Tabela 40 Metodyka badań (Lanata 2012 [44], Becerra Aquino 2012 [6])

Oceniany parametr	Lanata 2012	Becerra Aquino 2012±	
Nazwa badania	Lanata 2012	Becerra Aquino 2012	
Sponsor badania	Sanofi Pasteur, Lyon, Francja	Sanofi Pasteur, Lyon, Francja	
Identyfikator badania	NCT00831753	NCT00404651	
Stan upublicznienia /inne źródła	Lanata C., Zambrano B., Ecker L., Amemiya I. <i>Immunoactivity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Vaccine at 2-4-6 Months of Age in Peru. J Vaccines Vaccin 2012, 3:1</i>	Becerra Aquino AG, Brito MG, Daniz CE, Herrera JF, Macias M, Zambrano B, Plennevaux E, Santos-Lima E. <i>A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. Vaccine. 2012 Oct 5;30(45): 6492-500.</i>	
Liczba ośrodków (kraj)	1 (Peru), jednoośrodkowe	6 (Meksyk), wieloośrodkowe	
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	IIA	
Wielkość próby	W celu wykazania mocy statystycznej badania na poziomie 90%, oszacowana (zaplanowana) wielkość próby wynosiła 266 pacjentów (po 133 pacjentów na grupę) z 15% wskaźnikiem rezygnacji i została osiągnięta. Badanie zaprojektowano tak, aby testem jednostronnym (SD=2,5%) z 90% mocą statystyczną dla pierwszorzędowego punktu końcowego, uzyskać współczynnik seroprotekcji dla antygenu HBs na poziomie 96%. Oceniona wielkość próby wykazała, iż badanie zostało przeprowadzone poprawnie.	W celu wykazania mocy statystycznej badania na poziomie 90%, oszacowana wielkość próby wynosiła po 288 pacjentów w każdej z serii szczepionki Hexacima (do przetestowania hipotezy zerowej). A zatem przy założeniu 15% wskaźnika rezygnacji planowano do każdej z serii szczepionki Hexacima włączyć po 340 pacjentów. Oceniona wielkość próby wykazała, iż badanie zostało przeprowadzone poprawnie.	
Analiza ITT	Nie zachowana	Immunogenność - nie zachowana; Bezpieczeństwo – zachowana	
Randomizacja	TAK: dzieci do analizowanych grup terapeutycznych przypisano w sposób losowy z użyciem listy randomizacyjnej. Pacjenci zostali przydzielili do grupy Infanrix hexa (N=131 pts) lub Hexacima (N=132 pts) w stosunku 1:1.	TAK: dzieci do analizowanych grup terapeutycznych przypisano w sposób losowy z użyciem listy randomizacyjnej. Zastosowano randomizację do trzech serii szczepionki Hexacima (S4009-F01, S4106-F01, S4107-F01; N=1022 pts) oraz do szczepionki Infanrix hexa (N=167 pts).	
Metodyka	Zaślepienie	Single-blind [^] (zastosowano zaślepienie w stosunku do osób oceniających/ analizujących - <i>outcomes assessor</i>).	Single-blind ^{^^} (zastosowano zaślepienie w stosunku do osób oceniających/ analizujących - <i>outcomes assessor</i>).
	Ukrycie kodu randomizacji	Nie podano	Nie podano
Testowana hipoteza	Badanie typu <i>non-inferiority</i> , szczepionka eksperymentalna Hexacima jest nie gorsza niż Infanrix hexa w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji dla antygenu HBs (z poziomem przeciwciał ≥ 10 mIU/mL) uzyskanego w 1 msc po podaniu trzech dawek porównywanych szczepionek.	<u>Testowanie hipotezy <i>equivalence</i></u> : wykazanie równoważności (<i>equivalence</i>) pomiędzy trzema seriami (S4009-F01, S4106-F01, S4107-F01) szczepionki Hexacima w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji/serokonwersji dla ocenianych w badaniu antygenów uzyskanego 1 msc po podaniu trzech dawek szczepionek.	

	<p>Margines nie mniejszej skuteczności w ocenie wskazanego parametru dla różnic pomiędzy interwencjami (Hexacima vs Infanrix hexa) ustalono na poziomie 10% (dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności ma wynosić powyżej -10%).</p>	<p>Testowanie hipotezy non-inferiority: wykazanie, że Hexacima jest nie gorsza niż Infanrix hexa w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji dla antygenu błonicy (z poziomem przeciwciał $\geq 0,01$ IU/ml) uzyskanego w 1 msc po podaniu trzech dawek porównywanych szczepionek.</p> <p>Margines nie mniejszej skuteczności w ocenie wskazanego parametru dla różnic pomiędzy interwencjami (Hexacima vs Infanrix hexa) ustalono na poziomie 10% (dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności ma wynosić powyżej -10%).</p>
Efekty zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> • Immunogenność: wskaźniki seroprotekcji dla antygenów: HBs, PRP, błonicy; • Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC); • Bezpieczeństwo: zgony, częstość występowania odczynów poszczepiennych (natychmiastowych, miejscowych, ogólnych, ciężkich, spodziewanych i niespodziewanych) wraz z określeniem ich związku z zastosowanym szczepieniem; • Utraty dzieci z badania ogółem, z powodu NOP. 	<ul style="list-style-type: none"> • Immunogenność: wskaźnik seroprotekcji dla antygenu: HBs, PRP, błonicy, tężca, polio; wskaźnik serokonwersji dla antygenów krztuśca; • Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT); • Bezpieczeństwo: zgony, częstość występowania odczynów poszczepiennych (natychmiastowych, miejscowych, ogólnych, ciężkich, spodziewanych i niespodziewanych) wraz z określeniem ich związku z zastosowanym szczepieniem; • Utraty dzieci z badania (ogółem, z powodu NOP, ciężkich NOP etc.)
Utrata pacjentów	<p>Łącznie 266 dzieci (po 133 na grupę) zostało włączonych do badania, z czego trzech uczestników nie dostarczyło wyjściowej próbki krwi, a tym samym zostali wycofani z badania przed otrzymaniem pierwszego szczepienia. Raportowane rezygnacje z badania obejmują w analizowanych grupach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infanrix hexa: 3 dzieci; • Hexacima: 1 dziecko. 	<p>Do badania włączono 1189 dzieci, z czego w czasie jego trwania zrezygnowało:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Infanrix hexa: 21 dzieci (12,6%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> - 5 pts - naruszenie protokołu, - 10 pts – utrata z okresu follow-up; - 6 pts – decyzja rodzica/opiekuna; • Hexacima: 112 dzieci (11%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> - 2 pts – ciężkie NOP; 29 pts - naruszenie protokołu, 39 pts – utrata z okresu follow-up; 42 pts – decyzja rodzica/opiekuna.
JADAD	3/5 pkt.	3/5 pkt.
Ocena wiarygodności	<p>Cochrane Collaboration</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niskie ryzyko wystąpienia błędu selekcji (niejasne w przypadku utajenia reguły alokacji); • Wysokie ryzyko błędu wykonania; • Niskie ryzyko błędu detekcji; • Niskie ryzyko wystąpienia błędu utraty; • Niskie ryzyko błędu raportowania; • Niskie ryzyko wystąpienia innych błędów. 	<ul style="list-style-type: none"> • Niskie ryzyko wystąpienia błędu selekcji (niejasne w przypadku utajenia reguły alokacji); • Wysokie ryzyko błędu wykonania; • Niskie ryzyko błędu detekcji; • Niskie ryzyko wystąpienia błędu utraty; • Niskie ryzyko błędu raportowania; • Niskie ryzyko wystąpienia innych błędów.

± Dane w tabeli dotyczą informacji dla szczepienia pierwotnego (NCT00404631); pominięto wyniki dotyczące szczepienia uzupełniającego (NCT00634901) z uwagi na nieadekwatną interwencję (wszyscy pacjenci otrzymywali szczepionkę Hexacima);

[^] Informacje przedstawione na stronie badań nieopublikowanych:

[https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00831753?term=NCT00831753&rank=1](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00831753?term=NCT00831753&rank=1;); ^{^^} Informacje przedstawione na stronie badań nieopublikowanych: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00404631?term=nct00404631&rank=1>;

6.3. Heterogeniczność metodologiczna

Włączone badania (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) są opublikowanymi, prospektywnymi badaniami z randomizacją oraz pojedynczym zaślepieniem (ang. *single-blind*) przeprowadzone w schemacie grup równoległych (podtyp IIA). A zatem, metodologicznie ww. badania są jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz zaślepienia. Omawiane badania bezpośrednio porównują immunogenność i bezpieczeństwo stosowania dwóch szczepionek 6w1: DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) vs DTap-IPV-HB-PRP-T (Hexacima).

Oba badania (*Lanata 2012* [44], *Becerra Aquino 2012* [6]) otrzymały ocenę 3/5 w skali Jadad, świadcząca o umiarkowanej wiarygodności – jakość badań została obniżona wyłącznie z powodu braku podwójnego maskowania próby.

Zgodnie z wynikiem oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMiT w skali Jadad, oba badania (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) włączone do analizowanego porównania (Infanrix hexa vs Hexacima) są wiarygodnym źródłem danych na temat efektywności klinicznej ocenianych szczepionek. Otrzymały ocenę 3/5 w skali Jadad, świadcząca o umiarkowanej wiarygodności – jakość badań została obniżona wyłącznie z powodu braku podwójnego maskowania próby.

We włączonych do analizy badaniach (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) pacjenci zostali poddani procesowi randomizacji i zakwalifikowani do grupy do grupy eksperymentalnej otrzymującą szczepionkę Infanrix hexa lub do grupy otrzymującej szczepionkę Hexacima. Autorzy obu badań (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) przedstawili opis zastosowanej metody randomizacji. Dzieci do analizowanych grup terapeutycznych przypisali w sposób losowy z użyciem listy randomizacyjnej.

W badaniach nie zostały przedstawione informacje dotyczące utajenia kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*). Ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji, ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiej terapii zostanie przypisany pacjent. Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w ww. badaniach mogą być nieznacznie przeszacowane.

Badanie *Lanata 2012* jest jednośrodkową próbą kliniczną (1 ośrodek w Peru), z kolei badanie *Becerra Aquino 2012* stanowi próbę wielośrodkową (6 ośrodków w Meksyku).

Analizowane próby kliniczne (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) są badaniami, w których na etapie szczepienia pierwotnego, zastosowano pojedyncze zaślepienie (*single-blind*). Procedura dotycząca rodzaju interwencji (Infanrix hexa vs Hexacima) wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed osobami oceniającymi/ analizującymi (*outcomes assessor*).

W zakresie analizowanego porównania oba badania (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*⁹) zaprojektowano w metodyce *non-inferiority* umożliwiającej wykazanie, że szczepionka Hexacima jest terapią nie gorszą niż szczepionka Infanrix hexa w odniesieniu do:

- współczynnika seroprotekcji dla antygenu HBs (z poziomem przeciwciał ≥ 10 mIU/mL) uzyskanego miesiąc po podaniu trzech dawek szczepionek (*Lanata 2012*);

⁹ Próba kliniczna *Becerra Aquino 2012* została zaprojektowana dwuetapowo. W pierwszej kolejności testowana była hipoteza *equivalence*, mająca wykazać równoważność (*equivalence*) pomiędzy trzema seriami (S4009-F01, S4106-F01, S4107-F01) szczepionki Hexacima w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji/serokonwersji dla ocenianych w badaniu antygenów uzyskanego w 1 msc po podaniu trzech dawek szczepień. Autorzy badania zdecydowali się na analizę porównującą szczepionkę Infanrix hexa z Hexacima (dane łączne dla wszystkich serii) z uwagi na fakt, iż została wykazana równoważność ww. serii.

- współczynnika seroprotekcji dla antygenu błonicy (z poziomem przeciwciał $\geq 0,01$ IU/ml) uzyskanego miesiąc po podaniu trzech dawek szczepionek (Becerra Aquino 2012).

W obu badaniach margines nie mniejszej skuteczności w ocenie wskazanych parametrów dla wykazania różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 10% (dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności ma wynosić powyżej -10%).

Autorzy włączonych do przeglądu badań (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012) dołączyli opis kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami. Należy podkreślić, iż zakładana we wszystkich badaniach wielkość próby została osiągnięta, a zatem badania zostały zaprojektowane poprawnie.

Zdaniem autorów niniejszego raportu, ocena wyników dotyczących immunogenności porównywanych szczepionek obu włączonych badań (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012) nie została przedstawiona na populację ITT (ang. *intention-to-treat*).

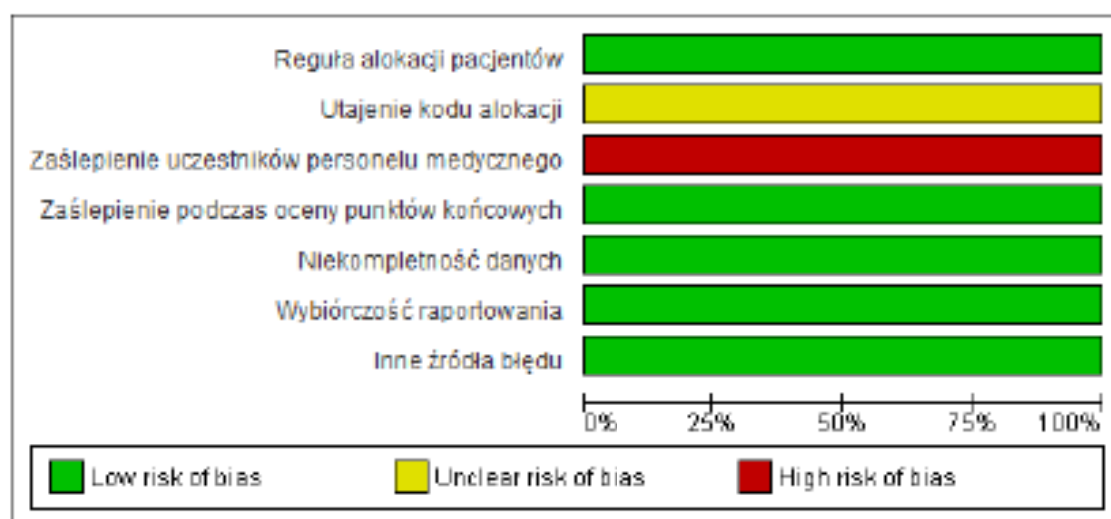
Ocena bezpieczeństwa w obu badaniach została przedstawiona dla populacji *safety analysis set*, czyli wszystkich dzieci poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę szczepionki. Należy podkreślić, iż w badaniu *Becerra Aquino 2012* wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji (N=1189 pts), przyjęli również szczepionkę, a zatem została u nich zachowana analiza ITT. Istotnym jest, że w przypadku oceny bezpieczeństwa, pierwszorzędnym podejściem we wnioskowaniu statystycznym wg *Cochrane Handbook* jest populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, z podziałem na grupy odpowiednio do leku, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał, czyli właśnie populacja *safety set*. W niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem.

We wszystkich eksperymentach podano informacje na temat utraty pacjentów z badania. Odsetki wystąpienia rezygnacji były porównywalne w obu grupach.

Przeprowadzona dodatkowa analiza wiarygodności włączonych badań została wykonana podstawie kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011*. Szczegóły zostały przedstawione na poniższych wykresach.

	Regularna alokacja pacjentów	Utajnienie kodu alokacji	Zaślepienie uczestników personelu medycznego	Zaślepienie podczas oceny punktów końcowych	Niekompletność danych	Wybirczość raportowania	Inne źródła błędów
Becerra Aquino 2012	+	?	-	+	+	+	+
Lanata 2012	+	?	-	+	+	+	+

Wykres 3 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (*Lanata 2012, Becerra Aquino 2012*)



Wykres 4 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (*Lanata 2012, Becerra Aquino 2012*)

W przypadku obu analizowanych badań potencjalnym źródłem błędów (ang. *performance bias*) jest brak zastosowania podwójnego zaślepienia (*double-blind*). Należy jednak zauważyć, iż procedura dotycząca rodzaju interwencji była utrzymywana w tajemnicy przed osobami oceniającym/ analizującymi (*outcomes assessor*), czyli zachowano zaślepienie podczas oceny punktów końcowych (niskie ryzyko błędów detekcji). Za potencjalne źródło wypaczeń uznano także brak informacji o utajeniu kodu alokacji (*Lanata 2012, Becerra Aquino 2012*).

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

6.4. Populacja

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań włączonych do analizy (*Lanata 2012, Becerra Aquino 2012*) porównującej *Infanrix hexa* vs *Hexacima*. Prezentowane dane dotyczą fazy szczepienia pierwotnego (nie przedstawiono kryteriów włączenia oraz wyłączenia pochodzącej z badania *Becerra Aquino 2012* dla fazy *booster*).

Tabela 41 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań *Lanata 2012, Becerra Aquino 2012*

	<i>Lanata 2012</i>	<i>Becerra Aquino 2012</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Zdrowe dzieci w wieku 2 miesięcy, urodzone w terminie (≥37 tygodnia ciąży), o wadze ≥2,5 kg; Dzieci urodzone przez matki HBsAg (-) – ocena obecności - oznaczenie antygenów wirusowego zapalenia wątroby typu B we krwi miało miejsce w ciągu ostatnich 30 dni ciąży (≥36 tyg. braku miesiączki) lub w pierwszych 30 dni po porodzie; Pismna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci. 	<ul style="list-style-type: none"> Zdrowe dzieci w wieku 2 miesięcy, urodzone w terminie (≥37 tygodnia ciąży), o wadze ≥2,5 kg; Pismna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci.

	<i>Lanata 2012</i>	<i>Becerra Aquino 2012</i>
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> • Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$; • Udział w innym badaniu klinicznym; • Otrzymanie innej szczepionki w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem albo podczas trwania badania (poza badanymi szczepionkami oraz szczepionkami przeciw rotawirusom i pneumokokom). • Szczepienie przeciw WZW typu B przed rozpoczęciem badania (w 1. dobie życia); • Przyjmowanie preparatów krwiopochodnych od chwili narodzin; • Dzieci urodzone przez matki HBsAg (+) lub HIV (+) lub z pozytywnym wynikiem obecności WZW typu C - HCV (+); • Zdiagnozowana lub spodziewana dysfunkcja układu immunologicznego; • Jakakolwiek choroba, która byłaby przeciwwskazaniem do uczestniczenia w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> • Gorączka/poważna choroba; • Udział w innym badaniu klinicznym; • Otrzymanie innej szczepionki w okresie trwania badania; • Przyjęcie szczepionki przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, WZW typu B, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b; • Przyjmowanie preparatów krwiopochodnych od chwili narodzin; • Dzieci urodzone przez matki HBsAg (+), HIV (+) lub HCV (+); • Wrodzone lub nabyte niedobory odporności; • Zdiagnozowane choroby przewlekłe, które mogłyby wpłynąć na wynik badania; • Zaburzenia krwawienia z przeciwwskazaniem do podawania iniekcji domięśniowych; • Padaczka; • Nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki.

Przed rozpoczęciem badań klinicznych od rodziców lub opiekunów dzieci uzyskano pisemną zgodę na udział ich dzieci w badaniu.

Autorzy badań w materiałach opublikowanych (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) nie przedstawili szczegółowych charakterystyk demograficznych dzieci włączonych do badań. Zostały jedynie zamieszczone informacje, iż nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Mając powyższe na uwadze, podstawowe informacje dotyczące charakterystyk wyjściowych dzieci włączonych do badań zaczerpnięto ze źródeł niepublikowanych (tj. z rejestru *clinicaltrials.gov*).

Tabela 42. Charakterystyki wyjściowe dzieci z badań *Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*

Dane demograficzne	<i>Lanata 2012</i> [‡]		<i>Becerra Aquino 2012</i> [§]	
	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i> .
Liczba pacjentów, N [^]	131	132	167	1022
Płeć męska, n (%)	57 (43,5*)	74 (56,1*)	85 (50,9*)	490 (47,9)*
Płeć żeńska, n (%)	74 (56,5*)	58 (43,9*)	82 (49,1*)	532 (52,1)*
Wiek pacjentów w miesiącach, średnia (SD)	1,72 (0,123)	1,75 (0,132)	1,98 (0,189)	2,00*

[^]Charakterystyka pacjentów została przedstawiona na wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę analizowanych szczepionek; *Obliczone na podstawie dostępnych danych;

[‡]Informacje przedstawione na stronie badań nieopublikowanych:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00831733?term=NCT00831733&rank=1>;

[§]Informacje przedstawione na stronie badań nieopublikowanych:
<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00404631?term=nct00404631&rank=1>

6.5. Interwencja

Opis ocenianych interwencji (*Infanrix hexa* vs *Hexacima*) we włączonych badaniach (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) przedstawiono w tabeli poniżej. Analizowane szczepionki w badaniach nie różniły się składem substancji czynnych oraz ilością antygenów. Szczegółowy opis składu szczepionek zamieszczono w załączniku 20.5.

Tabela 43 Charakterystyka interwencji (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie (czas podawania)	Okres obserwacji
Szczepienie pierwotne			
<i>Lanata 2012</i>	DTPa-HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część uda	3 dawki (2, 4, 6 msc życia)	1 miesiąc (immunogenność) lub 6 miesięcy (bezpieczeństwo) po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego
	DTaP-IPV-HB-PRP-T (<i>Hexaxim</i>) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część uda	3 dawki (2, 4, 6 msc życia)	
<i>Becerra Aquino 2012</i>	DTPa-HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część uda	3 dawki (2, 4, 6 msc życia)	1 miesiąc (immunogenność) lub 6 miesięcy (bezpieczeństwo) po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego
	DTaP-IPV-HB-PRP-T (<i>Hexaxim</i>) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część uda	3 dawki (2, 4, 6 msc życia)	
Szczepienie uzupełniające[^]			
<i>Becerra Aquino 2012</i>	DTaP-IPV-HB-PRP-T (<i>Hexaxim</i>) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część uda	1 dawka (w 15 - 18 msc życia)	6 miesięcy po przyjęciu dawki szczepienia uzupełniającego

[^]W analizie nie uwzględniono wyników dotyczących fazy szczepienia uzupełniającego (*booster*) ze względu na nieadekwatną interwencję (wszyscy pacjenci otrzymywali jedynie szczepionkę *Hexacima*)

W analizowanych badaniach przedstawiono bezpośrednie porównanie szczepionki *Infanrix hexa* ze szczepionką *Hexacima*. W badaniach zastosowano odpowiedni schemat szczepienia pierwotnego: (3 dawki) zgodny z ChPL dla ocenianych interwencji. Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą dawkowaniem oraz sposobem aplikacji ocenianych szczepionek. W ramach analizowanej fazy szczepienia pierwotnego porównywane szczepionki były podawane w postaci domięśniowych iniekcji, w przednio-boczną część prawego uda, w 2., 4. oraz 6. miesiącu życia. Skład zastosowanych szczepionek w obu analizowanych badaniach był identyczny. Autorzy nie przedstawili wyników fazy szczepienia uzupełniającego z badania *Becerra Aquino 2012*, ponieważ wszystkie dzieci otrzymały *booster* w postaci szczepionki *Hexacima* (brak ocenianej interwencji).

Autorzy analizowanych badań (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) wskazują, iż szczepionka *Hexacima* jest pierwszą w pełni płynną szczepionką, natomiast szczepionka *Infanrix hexa* obejmuje dwie komponenty: płynną DTPa-HBV-IPV oraz liofilizowaną w postaci białego proszku PRP-T, która jest rozpuszczana przed iniekcją.

6.6. Heterogeniczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane, pojedynczo zaślepione badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do analizy (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*).

Kryteria włączenia do badań *Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012* były precyzyjnie określone oraz zbieżne w zakresie kryteriów demograficznych, jak i klinicznych.

Do badań *Lanata 2012* oraz *Becerra Aquino 2012* włączano 2-miesięczne dzieci, urodzone w terminie (≥ 37 tygodnia ciąży) oraz z wagą urodzeniową wynoszącą co najmniej 2,5 kg. Średni wiek pacjentów we włączonych badaniach był zbliżony i wynosił 1,72 – 2,0 miesięcy. W materiałach opublikowanych (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) nie przedstawiono szczegółowych charakterystyk demograficznych włączonych dzieci, zamieszczono jednak informację, iż nie odnotowano jakichkolwiek klinicznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W obu badaniach nie włączano dzieci: 1) którym podano inną szczepionkę (w tym szczepienie przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, HBV, zakażeniom wirusem polio lub *Haemophilus influenzae typ b*) lub zastosowano leczenie mogące wpływać na analizowaną odpowiedź immunologiczną, 2) mających gorączkę w dniu włączania do badania; 3) urodzone przez matki HBsAg (+), HCV (+) lub HIV (+); 4) z dysfunkcją układu immunologicznego (nabytą lub wrodzoną) lub jej podejrzeniem; 5) przyjmujące leki immunosupresyjne i/lub preparaty krwi; 6) uczestniczące (lub planowane jest uczestnictwo) w innym badaniu klinicznym.

Ponadto w badaniu *Becerra Aquino 2012* wśród kryteriów wykluczających wymieniono również: alergię na którykolwiek ze składników szczepionki, obecność ciężkich chorób przewlekłych, zaburzeń neurologicznych lub napadów padaczkowych w wywiadzie, czy ostrej/ciężkiej postaci choroby.

We włączonych badaniach rodzice lub opiekunowie wyrazili świadomą, pisemną zgodę na udział ich dzieci w próbie klinicznej. Proces wyłączania pacjentów ww. prób klinicznych przebiegał według zbliżonych kryteriów. Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą dawkowaniem oraz sposobem podawania/aplikacji ocenianych szczepionek. W ramach analizowanej fazy szczepienia pierwotnego porównywane szczepionki były podawane w postaci domięśniowych iniekcji, w przednio-boczną część prawego uda, w 2., 4. oraz 6. miesiącu życia. Skład zastosowanych szczepionek w obu analizowanych badaniach był identyczny.

Należy zaznaczyć, iż szczepionka Hexacima jest pierwszą w pełni płynną szczepionką, natomiast szczepionka *Infanrix hexa* obejmuje dwie komponenty: płynną DTPa-HBV-IPV oraz liofilizowaną w postaci białego proszku PRP-T, która jest rozpuszczana przed iniekcją.

W badaniu klinicznym *Lanata 2012* dzieci w sposób losowy przydzielono do jednej z dwóch grup przyjmujących szczepionkę *Infanrix hexa* lub Hexacima. *Infanrix hexa* to szczepionka produkowana przez *GlaxoSmithKline Biologicals*, natomiast Hexacima – *Sanofi Pasteur*. Z kolei w próbie klinicznej *Becerra Aquino 2012* dzieci w sposób losowy przydzielono do jednej z czterech grup otrzymujących szczepionkę 6w1: *Infanrix hexa* lub trzy serie szczepionki Hexacima (Hexaxim) (numery serii: S4009-F01, S4106-F01, S4107-F01). Autorzy badania zdecydowali się na analizę porównującą szczepionkę *Infanrix hexa* z Hexacima (dane łączne dla wszystkich serii z uwagi na fakt, iż autorzy badania wykazali równoważność ww. serii).

W obu analizowanych badaniach klinicznych analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa. Ocena immunogenności została oparta o następujące punkty końcowe: seroprotekcja/serokonwersja oraz średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMC/GMT). W bezpieczeństwie analizowano: zgony, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne miejscowe (ból, zaczerwienienie, obrzęk) oraz ogólne (gorączka, wymioty, płacz, senność, anoreksja, drażliwość).

Zastosowany w badaniach okres obserwacji był jednakowy w obu eksperymentach. Immunogenność oceniano jeden miesiąc po podaniu trzech dawek porównywanych szczepionek (tj. po przyjęciu 3 dawki szczepienia pierwotnego), natomiast bezpieczeństwo analizowano 6 miesięcy po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego.

Analizowane publikacje, a dokładniej grupa kontrolna z badania *Becerra Aquino 2012* zawierająca szczepionkę *Hexacima* (N=1022 pts), różniła się pod względem liczby włączonych dzieci (w pozostałych grupach liczba dzieci wynosiła od 131 do 167).

Podczas dokonywania agregacji danych autorzy niniejszego przeglądu przeprowadzili metaanalizy dla okresu obserwacji wynoszącego odpowiednio jeden miesiąc (dane z zakresu immunogenności) oraz 6 miesięcy (ocena bezpieczeństwa) po przyjęciu wszystkich 3 dawek szczepienia pierwotnego.

Autorzy raportu nie zidentyfikowali istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników.

6.7. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych, które zostaną przedstawione w ocenie efektywności klinicznej szczepionki *Infanrix hexa* vs *Hexacima*.

Tabela 44 Charakterystyka punktów końcowych (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*)

Badanie	Omówienie	Sposób przedstawienia wyników
Skuteczność kliniczna (immunogenność) – szczepienie pierwotne		
Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji		
<i>Lanata 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> Odsetki dzieci, u których uzyskano wskaźnik seroprotekcji w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki) szczepionką <i>Infanrix hexa</i> lub <i>Hexacima</i>. Seroprotekcję, czyli wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał zdefiniowano jako stężenie przeciwciał: <ul style="list-style-type: none"> anty-HBs (≥ 10 mIU/ml i 100 mIU/ml), anty-PRP ($\geq 0,15$ μg/ml i ≥ 1 μg/ml), anty-błonica ($\geq 0,01$ IU/ml i $\geq 0,1$ IU/ml). 	Liczby [^] i odsetki (95% CI), RB/RD (95% CI) [^]
<i>Becerra Aquino 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> Odsetki dzieci, u których uzyskano wskaźnik seroprotekcji lub serokonwersji w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki) szczepionką <i>Infanrix hexa</i> lub <i>Hexacima</i>. Seroprotekcję, czyli wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał zdefiniowano jako stężenie przeciwciał: <ul style="list-style-type: none"> anty-HBs (≥ 10 mIU/ml i 100 mIU/ml), anty-PRP ($\geq 0,15$ μg/ml i ≥ 1 μg/ml), anty-błonica ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml), anty-T ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml), anty-polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie $\geq 1:8$). Serokonwersją określano co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA po zaszczepieniu pierwotnym.	Liczby [^] i odsetki (95% CI), RB/RD (95% CI) [^]
Średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana przeciwciał (GMT)		
<i>Lanata 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> Średnie geometryczna stężenia (GMC) przed rozpoczęciem szczepień (tylko w przypadku przeciwciał anty-D) oraz w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki) szczepionką <i>Infanrix hexa</i> lub <i>Hexacima</i>. W badaniu dla przeciwciał anty-D podano również wyniki po przyjęciu 1 dawki (nie uwzględniona w niniejszej analizie). 	Średnia geometryczna (95% CI)
<i>Becerra Aquino 2012</i>	<ul style="list-style-type: none"> Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) przed rozpoczęciem szczepień (tylko w przypadku przeciwciał anty-D i anty-PT) oraz 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki) szczepionką <i>Infanrix hexa</i> lub <i>Hexacima</i>. 	Średnia geometryczna (95% CI)
Reaktogenność oraz bezpieczeństwo		
Utraty dzieci z badania		

Badanie	Omówienie	Sposób przedstawienia wyników
<i>Lanata 2012</i>	Częstość występowania utrat pacjentów z badania ogółem oraz z powodu zdarzeń niepożądanych. Wyniki podawano jako liczby pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	Liczby i odsetki [^] , RR/RD (95% CI) [^]
<i>Becerra Aquino 2012</i>	Częstość występowania utrat pacjentów z badania ogółem, z okresu obserwacji oraz z powodu ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych. Wyniki podawano jako liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	Liczby i odsetki [^] , RR/RD (95% CI) [^]
Zgony		
<i>Lanata 2012, Becerra Aquino 2012</i>	Częstość występowania zgonów.	Liczby i odsetki pacjentów
Ciężkie zdarzenia niepożądane		
<i>Lanata 2012</i>	Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym szczepieniem w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy po ostatnim szczepieniu pierwotnym.	Liczby i odsetki pacjentów
<i>Becerra Aquino 2012</i>	Częstość występowania w czasie badania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym szczepieniem. Wyniki podawano jako liczby pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy po ostatnim szczepieniu pierwotnym.	Liczby i odsetki pacjentów
Miejscowe oraz ogólne niepożądane odczyny poszczepienne		
<i>Lanata 2012</i>	<p>Częstość występowania miejscowych – <i>injection site</i> (ból, zaczerwienienie, obrzęk) oraz ogólnych – <i>systemic</i> (gorączka, wymioty, płacz, sennaść, utrata apetytu, drażliwość), spodziewanych – <i>solicited</i> (predefiniowanych) oraz niespodziewanych – <i>non-solicited</i> (innych niż predefiniowane) odczynów poszczepiennych na podstawie dzienników wypełnianych przez rodziców lub opiekunów. Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne miejscowe były rejestrowane przez rodziców/opiekunów w okresie 7 dni po każdym szczepieniu (i dokładne dane, jeśli trwają po tym czasie). Rodzice/opiekunowie notowali również datę rozpoczęcia/zakończenia, czas trwania oraz inne szczegóły dotyczące jakichkolwiek niespodziewanych odczynów poszczepiennych do następnej wizyty kontrolnej.</p> <p>Każde dziecko było obserwowane przez 30 minut po szczepieniu celem monitorowania wystąpienia natychmiastowych odczynów poszczepiennych. Każde <u>spodziewane zdarzenia</u> (odczyny poszczepienne) zostały sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem. Wszystkie <u>miejscowe niespodziewane zdarzenia</u> zostały również sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem i dlatego określono je jako: <i>injection site reaction</i>. Natomiast w przypadku <u>niespodziewanych ogólnych</u> (ang. <i>systemic</i>) zdarzeń związek przyczynowy z otrzymaną szczepionką był analizowany przez badaczy.</p> <p>Wszystkie niepożądane odczyny poszczepienne były kategoryzowane pod kątem intensywności na: łagodne (1. stopnia nasilenia), umiarkowane (2 stopień nasilenia), poważne (3. stopnia nasilenia). W badaniu wyniki przedstawiono bez względu na stopień nasilenia oraz w 3. stopniu nasilenia odczynów poszczepiennych (definicje przedstawiono poniżej).</p> <p>Wyniki podawano jako odsetki pacjentów wraz z 95% przedziałem ufności, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.</p>	Liczby i odsetki [^] , RR/RD (95% CI) [^]

Badanie	Omówienie	Sposób przedstawienia wyników	
<i>Becerra Aquino 2012</i>	<p>Częstość występowania miejscowych – <i>injection site</i> (ból, zaczerwienienie, obrzęk) oraz ogólnych – <i>systemic</i> (gorączka, wymioty, płacz, senność, anoreksja, drażliwość), spodziewanych – <i>solicited</i> (predefiniowanych) oraz niespodziewanych – <i>non-solicited</i> (innych niż predefiniowane) odczynów poszczepiennych na podstawie dzienniczków wypełnianych przez rodziców lub opiekunów. Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne miejscowe były rejestrowane przez rodziców/opiekunów w okresie 7 dni po każdym szczepieniu. Natomiast czas trwania oraz nasilenie niespodziewanych odczynów poszczepiennych rejestrowane było w dzienniczkach przez 30 dni po każdym szczepieniu.</p> <p>Każde dziecko było obserwowane przez 30 minut po szczepieniu celem monitorowania wystąpienia natychmiastowych odczynów poszczepiennych. Każde <u>spodziewane zdarzenie</u> (odczyny poszczepienne) zostały sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem. Wszystkie <u>miejscowe niespodziewane</u> zdarzenia zostały również sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem i dlatego określono je jako: <i>injection site reaction</i>. Natomiast w przypadku <u>nie spodziewanych ogólnych</u> (ang. <i>systemic</i>) zdarzeń związek przyczynowy z otrzymaną szczepionką był analizowany przez badaczy.</p> <p>Wszystkie niepożądane odczyny poszczepienne były kategoryzowane pod kątem intensywności na: łagodne (1. stopnia nasilenia), umiarkowane (2 stopień nasilenia), poważne (3. stopnia nasilenia). W badaniu wyniki przedstawiono bez względu na stopień nasilenia oraz w 3. stopniu nasilenia odczynów poszczepiennych (definicje przedstawiono poniżej).</p> <p>Wyniki podawano, jako odsetki pacjentów wraz z 95% przedziałem ufności, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.</p>	Liczby i odsetki ^a , RR/RD (95% CI) ^a	
Definicje stopni nasilenia poszczególnych odczynów poszczepiennych			
<i>Lanata 2012, Becerra Aquino 2012</i>	Punkt końcowy	Definicja (<i>Lanata 2012, Becerra Aquino 2012</i>)^a	
	Ból	1. stopnia	mniejsza reakcja dziecka w momencie dotknięcia kończyny
		2. stopnia	ból wywołujący płacz dziecka pojawiający się w momencie dotknięcia kończyny
		3. stopnia	ból wywołujący płacz dziecka pojawiający się w momencie dotknięcia kończyny i ograniczona ruchomość kończyny
	Zaczerwienienie i obrzęk	1. stopnia	średnica zmiany w miejscu iniekcji < 2,5 cm
		2. stopnia	średnica zmiany w miejscu iniekcji ≥ 2,5-5 cm
		3. stopnia	średnica zmiany w miejscu iniekcji ≥ 5 cm
	Gorączka	1. stopnia	temperatura ciała ≥38°C –≤38,5°C
		2. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ temperatura ciała >38,5°C –≤39,0°C (<i>Lanata 2012</i>); ▪ temperatura ciała >38,6°C –≤39,0°C (<i>Becerra Aquino 2012</i>)
		3. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ temperatura ciała >39,5°C (<i>Lanata 2012</i>); ▪ temperatura ciała >39,6°C (<i>Becerra Aquino 2012</i>)
	Wymioty	1-2. stopnia	1-5 razy dziennie
		3. stopnia	≥6 razy dziennie
Płacz	1.-2. stopnia	płacz trwający ≤ 3 godziny dziennie	
	3. stopnia	płacz trwający > 3 godzin	

Badanie	Opis		Sposób przedstawienia wyników
	Senność	1-2. stopnia	senność nasilona w porównaniu z normalną aktywnością
		3. stopnia	senność uniemożliwiający normalną aktywność
	Utrata apetytu	1-2. stopnia	nie przyjmowanie 1-2 posiłków dziennie
		3. stopnia	nie przyjmowanie ≥ 3 posiłków dziennie
	Drażliwość	1-2. stopnia	łatwa do opanowania drażliwość lub konieczność poświęcenia większej niż zwykle uwagi na zachowanie dziecka
		3. stopnia	trudna do opanowania drażliwość

^aObliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów niniejszej analizy; ^{*}W przypadku brak wskazania badania, dana definicja dotyczy obu analizowanych badań

W ocenie skuteczności klinicznej włączonych badań oceniono takie punkty końcowe jak: wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji oraz średnią geometryczną stężenia (GMC) lub miana przeciwciał (GMT). Zarówno seroprotekcja jak i średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana (GMT) swoistych przeciwciał w surowicy znajdują się wśród surogatów, właściwych do oceny w badaniach klinicznych z użyciem szczepionek, wymienianych przez ekspertów EMA.

Analiza bezpieczeństwa w oparciu o włączone badania (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) zawiera ocenę takich punktów końcowych jak: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, utraty dzieci z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, utraty z okresu obserwacji), miejscowe/ogólne odczyny poszczepienne (z podziałem na spodziewane i niespodziewane). W przypadku oceny analizowanych odczynów poszczepiennych określono związek przyczynowy z analizowaną szczepionką.

Zastosowany w badaniach czas obserwacji wydaje się być słuszny i wystarczający do przedstawienia immunogenności (1 miesiąc po przyjęciu 3 dawki szczepienia pierwotnego) oraz profilu bezpieczeństwa (6 miesięcy po przyjęciu 3 dawki szczepienia pierwotnego).

W tabeli poniżej przedstawiono przepływ pacjentów we włączonych badaniach wraz z określeniem populacji uwzględnione w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 45 Przepływ pacjentów w badaniu (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*)

Badanie	Przepływ pacjentów w badaniu	Infanrix hexa	Hexacima
<i>Lanata 2012</i>	Liczba pacjentów, poddanych randomizacji (ITT), N=266 pts	133	133
	Liczba pacjentów uwzględniona w populacji PP ^a (immunogenność), n (%)	130 (97,7%)	132
	Liczba pacjentów uwzględniona w populacji SAS ^{aa} (bezpieczeństwa), n (%)	131 (98,5%)	132
<i>Becerra Aquino 2012</i>	Liczba pacjentów, poddanych randomizacji, N=1189 pts	167	1022
	Liczba pacjentów uwzględniona w populacji PP ^a (immunogenność), n (%)	119	695
	Liczba pacjentów uwzględniona w populacji SAS ^{aa} (bezpieczeństwa), n (%)	167	1022

^aPopulacja *per protocol* (PP) – wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy otrzymali 3 dawki szczepionki w ramach szczepienia pierwotnego oraz wobec, których nie stwierdzono odstępstw od protokołu badania; ^{aa}Populacja *safety analysis set* (SAS) – wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę szczepionki.

6.8. Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną w badaniach (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) oceniano na podstawie przeprowadzonych badań serologicznych. W ocenie szczepienia pierwotnego próbki krwi pobierano od dzieci przed pierwszą dawką szczepienia (w 2. miesiącu życia; 4 ml) i miesiąc po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia (w 7. miesiącu życia; 5 ml). We włączonych badaniach analiza serologiczna przeprowadzona była przez *the Sanofi Pasteur Global Clinical Immunology Laboratory* w USA. W analizie nie uwzględniono wyników z badania *Becerra Aquino 2012* dotyczących fazy szczepienia uzupełniającego (*booster*), z uwagi na fakt, iż wszyscy mali pacjenci otrzymywali jedynie szczepionkę *Hexacima*.

Tabela poniżej zawiera poziomy analizowanych przeciwciał zapewniających seroprotekcję (ang. *cut-off*) wraz z podaniem testu służącego do jego oceny.

Tabela 46 Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/serokonwersję (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*)

Rodzaj przeciwciał		Badanie	
		<i>Lanata 2012</i>	<i>Becerra Aquino 2012</i>
anty-błonicy	Metoda oceny	Test neutralizacji	b.d.
	Poziom przeciwciał	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,1$ IU/ml ▪ $\geq 0,01$ IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,01$ IU/ml ▪ $\geq 0,1$ IU/ml ▪ $\geq 1,0$ IU/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja	
anty-PRP	Metoda oceny	Test radioimmunologiczny (RIA)	b.d.
	Poziom przeciwciał	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,15$ μg/ml ▪ ≥ 1 μg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,15$ μg/ml ▪ ≥ 1 μg/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja	
anty-HBs	Metoda oceny	VITROS (komercyjny test do badania stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko HBs)	b.d.
	Poziom przeciwciał	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 10 mIU/ml ▪ ≥ 100 mIU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 10 mIU/ml ▪ ≥ 100 mIU/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja	
anty-tężec	Metoda oceny	NA	b.d.
	Poziom przeciwciał	NA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,01$ IU/ml ▪ $\geq 0,1$ IU/ml ▪ $\geq 1,0$ IU/ml
	Status serologiczny	NA	Seroprotekcja
anty-polio typ 1, 2, 3	Metoda oceny	NA	anty-polio
	Poziom przeciwciał	NA	rozcieńczenie $\geq 1:8$
	Status serologiczny	NA	Seroprotekcja
anty-PT oraz anty-FHA	Metoda oceny	NA	anty-krztusiec
	Poziom przeciwciał	NA	4-krotny wzrost stężenia przeciwciał po szczepieniu pierwotnym

Rodzaj przeciwciał	Badanie	
	<i>Lanata 2012</i>	<i>Becerra Aquino 2012</i>
Status serologiczny	NA	Serokonwersja

Wyniki dotyczące szczepienia pierwotnego przedstawione w podrozdziałach poniżej, dotyczą populacji *per-protocol* - obejmowała ona dzieci poddane randomizacji, które ukończyły pełny cykl szczepienia pierwotnego (trzy dawki szczepienia pierwotnego) i wobec, których nie stwierdzono odstępstw od protokołu badania.

6.8.1. Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji)

W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie zidentyfikowane dane pochodzące z obu włączonych badań (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) dotyczące częstości wystąpienia wskaźnika seroprotekcji i/lub serokonwersji w okresie obserwacji wynoszącej 1 miesiąc po podaniu 3 dawek szczepionek (tj. po szczepieniu pierwotnym).

We włączonych badaniach analizowano seroprotekcje (wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał) zdefiniowaną jako stężenie przeciwciał:

- anty-HBs ≥ 10 mIU/ml i ≥ 100 mIU/ml: *Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*;
- anty-PRP $\geq 0,15$ μ g/ml i ≥ 1 μ g/ml: *Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*;
- anty-błonica $\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml: *Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*;
- anty-błonica $\geq 1,0$ IU/ml: *Becerra Aquino 2012*;
- anty-T $\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml: *Becerra Aquino 2012*;
- anty-polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie $\geq 1:8$): *Becerra Aquino 2012*;

oraz serokonwersją określano co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA po zaszczepieniu pierwotnym (*Becerra Aquino 2012*). Dla zbieżnych punktów końcowych w kolejnych podrozdziałach przeprowadzono statystyczną agregację danych.

Zgodnie ze statystyką raportu przedstawioną w metodyce niniejszego dokumentu (rozdział 2.7) w przypadku, gdy zdarzenia w jednej z porównywanych grup wystąpiło u wszystkich pacjentów (lub nie wystąpiło wcale) obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. *Peto odds ratio*) oraz nie liczone pozostałych parametrów EBM.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 47 Immunogenność: wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji oceniany w okresie obserwacji wynoszącym 1 msc po podaniu trzeciej dawki szczepionek Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N/n* (%)	(95% CI)	RB/OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE	
Wskaźnik seroprotekcji w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym									
anty-HBs	Lanata 2012	Infanrix hexa	130/130 (100)	(97,2; 100,0)	7,28 (0,14, 366,83)± ¹	-	-	Wysoka	
		Hexacima	132/131 (99,2)	(95,9; 100,0)					
	Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	119/119 (100)	(96,9; 100,0)	3,28 (0,65, 16,44)±	-	-	Średnia [^]	
		Hexacima	695/683 (98,3)	(97,0; 99,1)					
	≥10 mIU/ml	Lanata 2012	Infanrix hexa	130/129 (99,2)	(95,8; 100,0)	1,06 (1,01, 1,11)	0,05 (0,01, 0,10)	34 (20; 100)	Wysoka
			Hexacima	132/124 (93,9)	(88,4; 97,3)				
Becerra Aquino 2012		Infanrix hexa	119/118 (99,2)	(95,4; 100,0)	1,08 (1,05, 1,11)	0,08 (0,05, 0,10)	13 (10; 20)	Średnia [^]	
		Hexacima	695/637 (91,7)	(89,4; 93,7)					
anty-PRP	Lanata 2012	Infanrix hexa	130/129 (99,2)	(95,8; 100,0)	0,13 (0,00, 6,72)±	-	-	Wysoka	
		Hexacima	132/132 (100)	(97,2; 100,0)					
	Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	119/118 (99,2)	(95,4; 100,0)	1,00 (0,98, 1,02)	-	-	Średnia [^]	
		Hexacima	695/687 (98,8)	(97,7; 99,5)					
	≥0,15 µg/ml	Lanata 2012	Infanrix hexa	130/109 (83,8)	(76,4-89,7)	0,99 (0,89, 1,10)	-	-	Wysoka
			Hexacima	132/112 (84,8)	(77,6; 90,5)				
Infanrix hexa		119/108 (90,8)	(84,1; 95,3)	0,97 (0,92, 1,04)	-	-	Średnia [^]		
≥1 µg/ml									

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N/n* (%)	(95% CI)	RB/OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE	
	<i>Becerra Aquino 2012</i>	Hexacima	695/647 (93,1)	(90,9; 94,9)					
anty-błonica	<i>Lanata 2012</i>	Infanrix hexa	130/130 (100)	(97,2; 100,0)	7,57 (1,50, 38,07)±	-	-	Wysoka	
		Hexacima	132/126 (95,5)	(90,4; 98,3)					
	<i>Becerra Aquino 2012</i>	Infanrix hexa	119/118 (99,2)	(95,4; 100,0)	1,03 (1,01, 1,05) ²	0,03 (0,01, 0,05)	34 (20; 100)	Średnia [^]	
		Hexacima	695/670 (96,4)	(94,7; 97,7)					
	≥0,01 IU/ml	<i>Lanata 2012</i>	Infanrix hexa	130/85 (65,4)	(56,5; 73,5)	1,12 (0,93, 1,36)	-	-	Wysoka
			Hexacima	132/77 (58,3)	(49,4; 66,8)				
	≥0,1 IU/ml	<i>Becerra Aquino 2012</i>	Infanrix hexa	119/66 (55,5)	(46,1; 64,6)	0,88 (0,75, 1,05)	-	-	Średnia [^]
			Hexacima	695/436 (62,7)	(59,0; 66,3)				
	≥1,0 IU/ml	<i>Becerra Aquino 2012</i>	Infanrix hexa	119/17 (14,3)	(8,5; 21,9)	0,66 (0,42, 1,05)	-	-	Średnia [^]
			Hexacima	695/150 (21,6)	(18,6; 24,8)				
anty-tężec	≥ 0,01 IU/ml	<i>Becerra Aquino 2012</i>	Infanrix hexa	119/119 (100)	(96,9; 100,0)	-	-	-	Średnia [^]
		Hexacima	695/695 (100)	(99,5; 100,0)					
	≥ 0,1 IU/ml	<i>Becerra Aquino 2012</i>	Infanrix hexa	119/119 (100)	(96,9; 100,0)	3,24 (0,27, 39,02)±	-	-	Średnia [^]
			Hexacima	695/690 (99,3)	(98,3; 99,8)				
	≥1,0 IU/ml	<i>Becerra Aquino 2012</i>	Infanrix hexa	119/102 (85,7)	(78,1; 91,5)	1,13 (1,04, 1,23)	0,10 (0,03, 0,17)	10 (6; 34)	Średnia [^]
			Hexacima	695/525 (75,6)	(72,3; 78,8)				

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N/n* (%)	(95% CI)	RB/OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE	
anty-polio	typ 1	Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	119/119 (100)	(96,9; 100,0)	3,23 (0,01, 827,86)±	-	-	Średnia [^]
		Hexacima	695/694 (99,9)	(99,2; 100,0)					
	typ 2	Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	119/119 (100)	(96,9; 100,0)	-	-	-	Średnia [^]
		Hexacima	695/695 (100)	(99,5; 100,0)					
	typ 3	Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	119/119 (100)	(96,9; 100,0)	3,23 (0,01, 827,86)±	-	-	Średnia [^]
			Hexacima	695/694 (99,9)	(99,2; 100,00)				
Wskaźnik serokonwersji w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym									
anty-krztusiec	anty-PT	Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	119/114 (95,8)	(90,4; 98,6)	0,98 (0,95, 1,02)	-	-	Średnia [^]
		Hexacima	695/677 (97,4)	(95,9; 98,4)					
	Anty-FHA	Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	119/115 (96,5)	(91,3; 99,0)	0,98 (0,95, 1,02)	-	-	Średnia [^]
			Hexacima	695/684 (98,4)	(97,1; 99,2)				

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; ±W sytuacji, gdy w jednej z porównywanych grup, zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów (100%), obliczono iloraz szans metodą Peto (ang. Peto odds ratio);

[^]W badaniu Becerra Aquino 2012 zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - pooled data): możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających;

¹ - pierwszorzędowy punkt końcowy badania Lanata 2012 dla którego testowana była hipoteza non-inferiority. Obliczona przez autorów badania % różnica z 95% CI dla porównania Hexacima vs Infanrix hexa wyniosła: -0,76 (-4,17; 2,18). Dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności wynosi -4,17, a zatem mieści się w zakładanym zakresie i świadczy o spełnieniu zakładanej hipotezy. Szczepionka eksperymentalna Hexacima jest nie gorsza niż Infanrix hexa w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji dla antygenu HBs (z poziomem przeciwciał ≥ 10 mIU/mL) uzyskanego w 1 msc po podaniu trzech dawek porównywanych szczepionek;

² Punkt końcowy badania Becerra Aquino 2012 dla którego testowana była hipoteza non-inferiority. Obliczona przez autorów badania % różnica z 95% CI dla porównania Hexacima vs Infanrix hexa wyniosła: -2,76 (-4,53; 1,18). Dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności wynosi -4,53, a zatem mieści się w zakładanym zakresie i świadczy o spełnieniu zakładanej hipotezy. Szczepionka eksperymentalna Hexacima jest nie gorsza niż Infanrix hexa w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji dla antygenu błonicy (z poziomem przeciwciał $\geq 0,01$ IU/ml) uzyskanego w 1 msc po podaniu trzech dawek porównywanych szczepionek.

Zarówno wskaźnik seroprotekcji, jak i serokonwersji, w porównywanych grupach osiągnęły wysoki poziom. Analiza wyników w zakresie zbieżnych punktów końcowych zostanie przedstawiona w kolejnych podrozdziałach.

W przypadku pojedynczych wyników z badania *Becerra Aquino 2012* analizowane wskaźniki seroprotekcji nie wykazywały istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi (*Infanrix hexa* vs *Hexacima*) za wyjątkiem wskaźnika seroprotekcji dla antygeny toksoidu tężcowego z poziomem przeciwciał $\geq 1,0$ IU/ml (RB=1,13; 95%CI: 1,04, 1,23). Prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie otrzymującej szczepionkę *Infanrix hexa* jest 1,13 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę *Hexacima*. Wynik jest statystycznie znamieny na korzyść ocenianej interwencji. Wartość NNT wynosi: 10 (95% CI: 6; 34), a zatem podając 10 dzieciom szczepionkę *Infanrix hexa* zamiast *Hexacima* w schemacie szczepienia pierwotnego można się spodziewać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia seroprotekcji dla antygeny tężca (z poziomem przeciwciał $\geq 1,0$ IU/mL). Wysoka górna wartość przedziału ufności świadczy o braku istotności klinicznej otrzymanego wyniku.

6.8.1.1. Seroprotekcja dla antygeny HBs (anty-HBs ≥ 10 mIU/ml)

We wszystkich włączonych badaniach porównujących szczepionkę *Infanrix hexa* ze szczepionką *Hexacima* analizowano wskaźnik seroprotekcji dla antygeny HBs z poziomem przeciwciał wynoszącym ≥ 10 mIU/ml. Szczegółowe dane zostały przedstawione poniżej.

Tabela 48 Seroprotekcja dla antygeny HBs (anty-HBs ≥ 10 mIU/ml) na podstawie badań RCT (*Infanrix hexa* vs *Hexacima*)

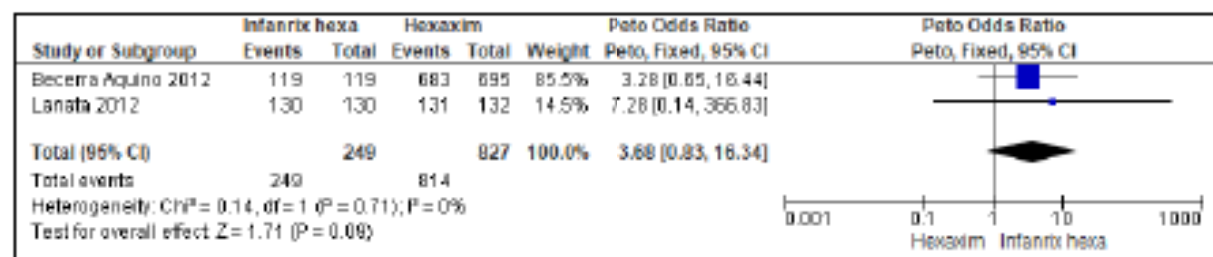
Rodzaj przeciwciał	Liczba badań	N ^a	N/n (%) [*]		Peto OR (95% CI) [*]	NNT (95% CI) [*]	GRADE
			<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>			
anty-HBs ≥ 10 mIU/ml	2	1076	249/249 (100,0)	827/814 (98,4)	3,68 (0,83; 16,34)	-	Średnia [†]

^{*}Wynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; [†]W badaniu *Becerra Aquino 2012* zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - pooled data); możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających

Wszystkie dzieci z grupy ocenianej interwencji (100%) wytworzyły ochronne stężenie przeciwciał (seroprotekcję) w zakresie wirusowego zapalenia wątroby typu B po zastosowaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego.

Statystyczna agregacja danych dla omawianego punktu końcowego została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 5 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla antygeny HBs z poziomem przeciwciał ≥ 10 mIU/ml; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012*)



Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia seroprotekcji dla antygeny HBs z poziomem przeciwciał ≥ 10 mIU/ml wynosi 3,68 (95% CI: 0,83; 16,34). Wynik nie osiągnął znamienności statystycznej (p=0,09). Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

6.8.1.2. Seroprotekcja dla antygenu HBs (anty-HBs ≥ 100 mIU/ml)

Oba analizowane badania (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) porównujące szczepionkę *Infanrix hexa* ze szczepionką *Hexacima* oceniały częstość wystąpienia seroprotekcji dla antygenu HBs z poziomem przeciwciał wynoszącym ≥ 100 mIU/ml.

Tabela 49 Seroprotekcja dla antygenu HBs (anty-HBs ≥ 100 mIU/ml) na podstawie badań RCT (*Infanrix hexa* vs *Hexacima*)

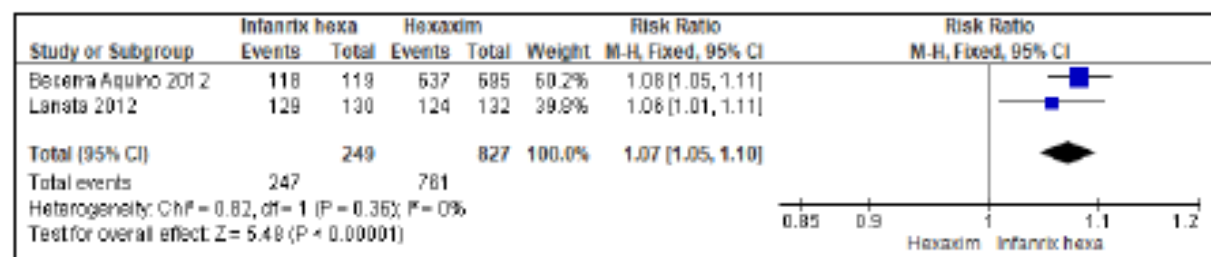
Rodzaj przeciwciał	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RB (95% CI) ^a	NNT (95% CI) [±]	GRADE
			<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>			
anty-HBs ≥ 100 mIU/ml	2	1076	249/247 (99,2)	827/761 (92,0)	1,07 (1,05; 1,10)	15 (12; 25)	Średniat

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA nie dotyczy, N^a – łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; [±]Obliczone na podstawie RD (95% CI) = 0,07 (0,04; 0,09); ⁺W badaniu *Becerra Aquino 2012* zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - pooled data): możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających

Dane powyżej wskazują, że istotnie częściej dzieci z grupy ocenianej interwencji (99,2%) wytworzyły ochronne stężenie przeciwciał (seroprotekcję) odnośnie WZW B, niż dzieci otrzymująca szczepionkę *Hexacima* (92%). Należy jednak zauważyć, iż obie porównywane szczepionki miały wysoki poziom przeciwciał przekraczający 90% w zakresie analizowanego antygenu.

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy 2 badań (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) dla wskaźnika seroprotekcji w odniesieniu do antygenu HBs, z poziomem przeciwciał ≥ 100 mIU/ml, ocenianego 1 miesiąc po podaniu trzech dawek szczepionek.

Wykres 6 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcji dla antygenu HBs z poziomem przeciwciał ≥ 100 mIU/ml; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012*)



Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy obliczona korzyść względna wystąpienia poziomu przeciwciał anty-HBs ≥ 100 mIU/ml wynosi 1,07 (95% CI: 1,05; 1,10). Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie otrzymującej szczepionkę *Infanrix hexa* jest 1,07 razy wyższe od tego prawdopodobieństwa w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę *Hexacima*. Wynik wykazuje znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji ($p < 0,00001$). Ze względu na brak istotnej heterogeniczności danych do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych. Uzyskany parametr NNT jest równy 15 (95% CI: 12; 25), a zatem podając 15 dzieciom szczepionkę *Infanrix hexa* zamiast *Hexacima* w schemacie szczepienia pierwotnego można się spodziewać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia seroprotekcji dla antygenu HBs (anty-HBs ≥ 100 mIU/ml).

6.8.1.3. Seroprotekcja dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$)

We wszystkich włączonych badaniach porównujących szczepionkę *Infanrix hexa* ze szczepionką *Hexacima* analizowano wskaźnik seroprotekcji w zakresie obecności antygenu Hib z poziomem przeciwciał wynoszącym $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 50 Seroprotekcja dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$) na podstawie badań RCT (*Infanrix hexa* vs *Hexacima*)

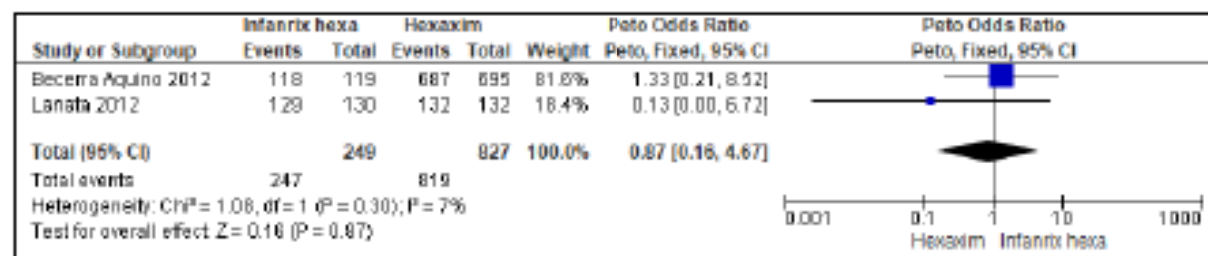
Rodzaj przeciwciał	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		Peto OR (95% CI) ^a	NNT (95% CI) ^a	GRADE
			<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>			
anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$	2	1076	249/247 (99,2)	827/819 (99,0)	0,87 (0,16; 4,67)	-	Średnia [†]

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; [†]W badaniu *Becerra Aquino 2012* zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - *poolled data*): możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających

Seroprotekcja (stężenie anty-PRP $\geq 0,15$ [$\mu\text{g/ml}$]) była obserwowana u bardzo zbliżonego odsetka w obu grupach, wynoszącego nie mniej niż 99%.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby dzieci otrzymujących szczepionkę *Infanrix hexa* w porównaniu do dzieci otrzymujących szczepionkę *Hexacima*, u których zaobserwowano wystąpienie seroprotekcji dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$).

Wykres 7 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla antygenu Hib z poziomem przeciwciał $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012*)



Przeprowadzona agregacja danych wykazała, że obliczony iloraz szans metodą Peto wystąpienia seroprotekcji dla antygenu Hib z poziomem przeciwciał $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ wynosi 0,87 (95% CI: 0,16; 4,67) i nie wykazuje istotności statystycznej ($p=0,87$). Z uwagi na brak heterogeniczności danych do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

6.8.1.4. Seroprotekcja dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$)

W badaniach *Becerra Aquino 2012* oraz *Lanata 2012* przedstawiono odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź immunologiczna (seroprotekcja) w zakresie antygenu Hib z poziomem przeciwciał anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$.

Tabela 51 Seroprotekcja dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$) na podstawie badań RCT (*Infanrix hexa* vs *Hexacima*)

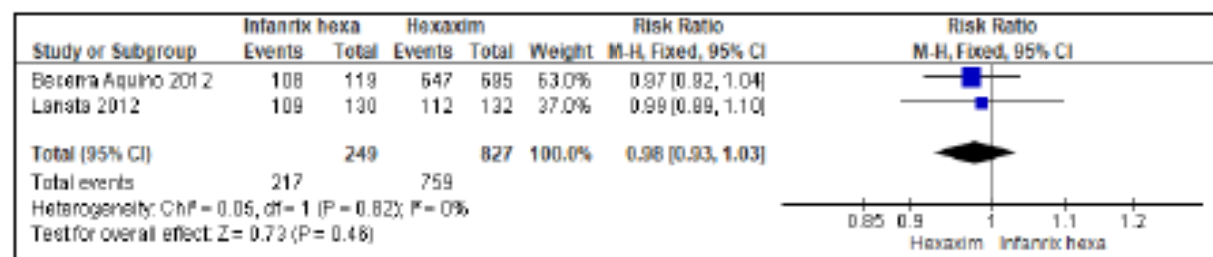
Rodzaj przeciwciał	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RB (95% CI) ^a	NNT (95% CI) ^a	GRADE
			<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>			
anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$	2	1076	249/217 (87,1)	827/759 (91,8)	0,98 (0,93; 1,03)	-	Średnia†

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; *W badaniu *Becerra Aquino 2012* zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - *poolled data*): możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających)

Odsetek dzieci, u których została osiągnięta analizowana seroprotekcja (anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$) był wysoki (nieznacznie wyższy w grupie kontrolnej), wynoszący około 90% (87,1% vs 91,8%).

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów dla omawianego punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 8 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja w odniesieniu do antygenu Hib z poziomem przeciwciał $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012*)



Metaanaliza z 2 badań RCT (*Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012*) wykazała, że korzyść względna wystąpienia seroprotekcji dla antygenu PRP z poziomem przeciwciał $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ wynosi 0,98 (95% CI: 0,93; 1,03) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p=0,46$). Przeprowadzone testy ($I^2=0\%$) nie wykazały heterogeniczności wyników.

6.8.1.5. Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,01$ IU/ml)

Dane dotyczące liczby i odsetka dzieci, u których wystąpiła ocena wskaźnika seroprotekcji toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,01$ IU/ml) przedstawiono w obu analizowanych badaniach RCT. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 52 Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,01$ IU/ml) na podstawie badań RCT (*Infanrix hexa* vs *Hexacima*)

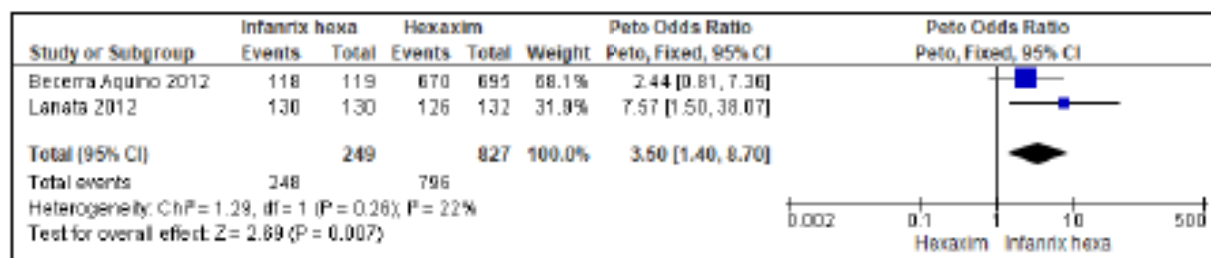
Rodzaj przeciwciał	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		Peto OR (95% CI) ^a	NNT (95% CI) ^a	GRADE
			<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>			
anty-D $\geq 0,01$ IU/ml	2	1076	249/248 (99,6)	827/796 (96,3)	3,50 (1,40; 8,70)	-	Średnia†

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; *W badaniu *Becerra Aquino 2012* zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - *poolled data*): możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających)

Prawie wszystkie dzieci wytworzyły ochronne stężenie przeciwciał (seroprotekcję) w zakresie antygenu błonicy po zastosowaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego. Wyższą seroprotekcję uzyskano w grupie ocenianej interwencji (99,6%), niż w grupie kontrolnej (96,3%).

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby dzieci otrzymujących szczepionkę Infanrix hexa w porównaniu do dzieci otrzymujących szczepionkę Hexacima, u których zaobserwowano wystąpienie seroprotekcji dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,01$ IU/ml).

Wykres 9 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla toksoidu błoniczego, z poziomem przeciwciał $\geq 0,01$ IU/ml; Infanrix hexa vs Hexacima (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012)



Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy można stwierdzić, że iloraz szans (obliczony metodą Peto) wystąpienia seroprotekcji dla antygenu błonicy z poziomem przeciwciał $\geq 0,01$ IU/ml jest równy 3,50 (95% CI: 1,40; 8,71) i osiągnął znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji ($p=0,007$). Oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie otrzymującej szczepionkę Infanrix hexa jest 3,5 razy większa od tej szansy w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę Hexacima. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

6.8.1.6. Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,1$ IU/ml)

W analizowanych badaniach (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012) analizowano częstość wystąpienia wskaźnika seroprotekcji dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,1$ IU/ml) w analizowanym okresie obserwacji.

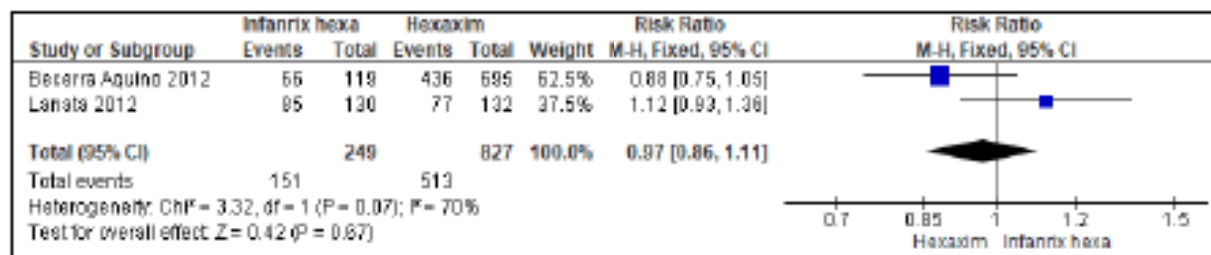
Tabela 53 Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,1$ IU/ml) na podstawie badań RCT (Infanrix hexa vs Hexacima)

Rodzaj przeciwciał	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RB (95% CI) ^a	NNH (95% CI) ^a	GRADE
			Infanrix hexa	Hexacima			
anty-D $\geq 0,1$ IU/ml	2	1076	249/151 (60,6)	827/513 (62,0)	0,97 (0,86; 1,11)	-	Średniat

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; ^aW badaniu Becerra Aquino 2012 zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - pooled data); możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy 2 badań (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012) dotyczący częstości wystąpienia wskaźnika seroprotekcji dla antygenu błonicy (anty-D $\geq 0,1$ IU/ml).

Wykres 10 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla toksoidu błoniczego, z poziomem przeciwciał $\geq 0,1$ IU/ml; Infanrix hexa vs Hexacima (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012)



Obliczona korzyść względna (na podstawie przeprowadzonej metaanalizy) wystąpienia seroprotekcji dla antygeny błonicy z poziomem przeciwciał $\geq 0,1$ IU/ml wynosi 0,97 (95% CI: 0,86; 1,11) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p=0,67$). Przeprowadzone testy heterogeniczności nie przekroczyły wartości 70%, a zatem nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

6.8.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)

Dane z włączonych badań (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) dotyczące oceny średniego geometrycznego stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT) zostały zamieszczone w poniższej tabeli. Wyniki przedstawiono w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego dla populacji PP.

Wyniki z badania *Lanata 2012* zostały przedstawione w postaci średniej geometrycznej stężenia przeciwciał (GMC), natomiast z badania *Becerra Aquino 2012* jako średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) skierowanych przeciw antygenom szczepionek *Infanrix hexa* vs *Hexacima*, oddzielnie dla każdego z analizowanych komponentów. Miara rozrzutu analizowanych parametrów wyrażono w postaci 95% przedziału ufności.

Tabela 54 Średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana (GMT) przeciwciał skierowanych przeciw antygenom szczepionek *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*)

Badanie	Średnia geometryczna (95% CI)				GRADE GMC ¹ /GMT ²	
	<i>Lanata 2012</i> (GMC)		<i>Becerra Aquino 2012</i> (GMT)			
	<i>Infanrix hexa</i> (N=130)	<i>Hexacima</i> (N=132)	<i>Infanrix hexa</i> (N=119)	<i>Hexacima</i> (N=695)		
anty-HBs, mIU/ml	1139 (961; 1350)	986 (764; 1270)	1576 (1283; 1934)	1142 (1012; 1289)	Wysoka /średnia*	
anty-błonica, IU/ml	0,192 (0,154; 0,239)	0,156 (0,119; 0,204)	0,173 (0,132; 0,226)	0,196 (0,173; 0,222)	Wysoka /średnia*	
anty-tężec, IU/ml	b.d.	b.d.	2,20 (1,93; 2,52)	1,84 (1,72; 1,98)	Wysoka /średnia*	
anty-polio*	typ 1 ($\geq 1:8$)	b.d.	b.d.	1370 (1082; 1736)	882 (803; 970)	Wysoka /średnia*
	typ 2 ($\geq 1:8$)	b.d.	b.d.	2337 (1878; 2909)	1655 (1507; 1818)	Wysoka /średnia*
	typ 3 ($\geq 1:8$)	b.d.	b.d.	2186 (1752; 2727)	1106 (1005; 1218)	Wysoka /średnia*
anty-krztusiec	anty-PT	b.d.	b.d.	228 (205; 254)	240 (230; 251)	Wysoka /średnia*
	anty-FHA	b.d.	b.d.	182 (165; 200)	239 (229; 250)	Wysoka /średnia*
anty-PRP, $\mu\text{g/ml}$	3,93 (3,17; 4,89)	5,22 (4,04; 6,73)	12,2 (10,8; 13,7)	6,68 (5,10; 8,74)	Wysoka /średnia*	

GMC: średnia geometryczna stężenia przeciwciał (ang. geometric mean antibody concentration); GMT: średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. geometric mean titer); *W badaniu *Becerra Aquino 2012* zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - pooled data); możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających; ¹ - dotyczy wyników dla badania *Lanata 2012*; ² - dotyczy wyników badania *Becerra Aquino 2012*.

6.9. Bezpieczeństwo

We włączonych, randomizowanych badaniach klinicznych *Lanata 2012* oraz *Becerra Aquino 2012* bezpośrednio porównujących szczepionkę 6w1 *Infanrix hexa* ze szczepionką 6w1 *Hexacima* analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- Zgony;
- Utraty dzieci z badania (ogółem, z powodu SAEs, AEs oraz utraty z okresu *follow-up*);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAEs);
- Natychmiastowe odczyny poszczepienne (tj. zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie 30 minut po szczepieniu);
- Miejscowe (ang. *injection site*) odczyny poszczepienne tj. ból, zaczerwienienie, obrzęk;
- Ogólne (ang. *systemic*) odczyny poszczepienne tj.: gorączka, wymioty, płacz, senność, anoreksja, drażliwość);
- Spodziewane (ang. *solicited*) tj. predefiniowane zdarzenia niepożądane;
- Niespodziewane (ang. *non-solicited*) zdarzenia niepożądane.

Wszystkie niepożądane odczyny poszczepienne były kategoryzowane pod kątem intensywności na: łagodne (1. stopnia nasilenia), umiarkowane (2. stopnia nasilenia), poważne (3. stopnia nasilenia). W przypadku oceny analizowanych odczynów poszczepiennych określono związek przyczynowy z analizowaną szczepionką.

Dla analizowanych zdarzeń niepożądanych (tzw. odczynów poszczepiennych) określono zakresy czasowe, w których zostały raportowane:

- Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne: do 7 dni po iniekcji;
- Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne: a) do 7 dni po iniekcji; b) do 30 dni po iniekcji;
- Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne: 6 msc po podaniu ostatniej dawki w ramach szczepienia pierwotnego (dodatkowo w badaniu *Lanata 2012* podano dane dla zakresu czasowego do 30 dni po trzeciej dawce szczepienia pierwotnego);
- Natychmiastowe odczyny poszczepienne: w czasie 30 minut po szczepieniu.

Według *Cochrane Handbook* terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na postawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie, czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane (w rozumieniu niepożądany odczyn poszczepienny) z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane (*'reaction'*).

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji *safety set*, czyli populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę szczepionki. Należy podkreślić, iż wszyscy pacjenci z badania *Becerra Aquino 2012* poddani procesowi randomizacji (N=1189 pts), zostali również zaszczepieni, a zatem została u nich zachowana analiza ITT.

6.9.1. Zgony

Autorzy włączonych badań przedstawili dane dotyczące częstości wystąpienia zgonów. W czasie trwania badania *Lanata 2012* nie odnotowano wystąpienia przypadków zgonów w analizowanej populacji dzieci. Natomiast w pracy *Becerra Aquino 2012* odnotowano jeden przypadek zgonu tj. asfiksja (niedotlenienie), wynikające z niedrożności górnych dróg oddechowych przez zalegającą treść żołądkową. Zgon miał miejsce 53 dni od podania

szczepionki, który w opinii badacza nie był związany z zastosowanym szczepieniem. Z uwagi na brak szczegółowych informacji w zakresie przynależności z jakiej grupy szczepionki jest dziecko, autorzy raportu nie mogli przeprowadzić dalszych obliczeń statystycznych.

6.9.2. Utrata pacjentów z badania

We włączonych próbach klinicznych *Lanata 2012* oraz *Becerra Aquino 2012* analizowano częstość wystąpienia utraty dzieci z badania ogółem oraz z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo, w badaniu *Becerra Aquino 2012* przedstawiono liczby i odsetki dzieci, które zostały utracone z badania z powodu wystąpienia ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych oraz utraty z okresu *follow-up*. Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 55 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata dzieci z badania; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*)

Badanie	N/n (%)*		RR/OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>				
Utrata dzieci z badania ogółem ^{^^}						
<i>Lanata 2012</i>	131/1 (1,3)	132/0 (0,0)	1,18 (0,70; 1,98)±	-	-	Wysoka
<i>Becerra Aquino 2012</i>	167/21 (12,6)	1022/112 (11,0)	1,15 (0,74; 1,78)	-	-	Średnia†
Utrata dzieci z badania z powodu AEs						
<i>Lanata 2012</i>	131/0 (0,0)	132/0 (0,0)	-	-	-	Wysoka
<i>Becerra Aquino 2012</i>	167/0 (0,0)	1022/0 (0,0)	-	-	-	Średnia†
Utrata dzieci z badania z powodu SAEs						
<i>Becerra Aquino 2012</i>	167/0 (0,0)	1022/2 (0,6)	0,31 (0,01; 16,88)±			Średnia†
Utrata dzieci z okresu <i>follow-up</i>						
<i>Becerra Aquino 2012</i>	167/10 (6,0)	1022/39 (3,8)	1,57 (0,80; 3,08)	-	-	Średnia†

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ±W sytuacji, gdy w jednej z porównywanych grup, zdarzenie nie wystąpiło, obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. *Peto odds ratio*); ^^Metaanaliza dla omawianego punktu końcowego zostanie przedstawiona w podrozdziale 6.9.2.1; †zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - *pooled data*): możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że w obu badaniach nie odnotowano wystąpienia utrat dzieci z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych (w badaniu *Becerra Aquino 2012* określone jako: *'others adverse events'* w rozumieniu inne niż ciężkie).

W próbie klinicznej *Becerra Aquino 2012* odnotowano wyższą częstość przerwania udziału w badaniu ogółem (do 12,6%), niż w badaniu *Lanata 2012* (do 1,3%), przy czym rozkład pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w obrębie każdego z badań był podobny.

W publikacji *Becerra Aquino 2012* podano informację, iż 1 dziecko zostało wycofane z badania z powodu wystąpienia u niego nawracającego napadu toniczno-klonicznego. Zaznaczono, iż odnotowany ciężki niepożądany odczyn poszczepienny nie miał związku z zastosowaną interwencją.

W zakresie wszystkich ww. parametrów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. Jedynie dla utraty dzieci z badania ogółem przeprowadzono, w kolejnym podrozdziale, statystyczną agregację danych.

6.9.2.1. Utrata dzieci z badania ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono łączną liczbę dzieci wraz z odsetkami, które utracono z badania ogółem w ramach porównania *Infanrix hexa* vs *Hexacima*.

Tabela 56 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata dzieci z badania ogółem; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*)

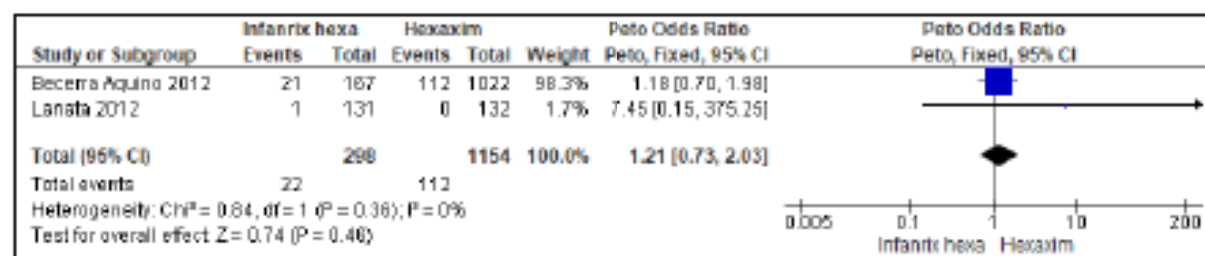
Punkt końcowy	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		Peto OR (95% CI) ^a	NNT (95% CI) ^a	GRADE
			<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>			
Utrata dzieci z badania ogółem	2	1452	298/22 (7,4)	1154/112 (9,7)	1,21 (0,73; 2,03)	-	Średnia†

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; ^aW badaniu *Becerra Aquino 2012* zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - pooled data); możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających

Częstość wystąpienia utraty dzieci z badania ogółem była nieznacznie niższa w grupie *Infanrix hexa* (7,4%), niż *Hexacima* (9,7%), świadcząc o bardzo dobrym profilu tolerancji ocenianej interwencji.

Statystyczna agregacja danych dla omawianego punktu końcowego została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 11 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, które utracono z badań RCT; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012*)



Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia utraty dzieci z badania wynosi 1,21 (95% CI: 0,73; 2,03). Wynik nie osiągnął znamienności statystycznej ($p=0,46$). Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

6.9.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W obu włączonych badaniach (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) przedstawiono wyniki dotyczące wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, tzn. ciężkich odczynów poszczepiennych (SAEs). Z uwagi na fakt, iż w próbie klinicznej *Becerra Aquino 2012* nie podano szczegółowych danych dotyczących liczby i/lub odsetka szczepionych dzieci, u których raportowano wystąpienie SAEs, niemożliwe było przeprowadzenie dalszych obliczeń statystycznych (w tym agregacji danych). Autorzy badania *Becerra Aquino 2012* wskazują jedynie, że częstość występowania ciężkich odczynów poszczepiennych była niska (<2,4% w każdej z grup) oraz uznana, jako

niezwiązana z zastosowanym szczepieniem. Dane pochodzące z badania *Lanata 2012* w zakresie omawianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 57 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie odczyny poszczepienne (SAEs); *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012*)

Badanie	Okres obserwacji	N/n (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
		<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>				
Ciężkie odczyny poszczepienne							
<i>Lanata 2012</i>	do 30 dni po szczepieniu pierwotnym ^a	131/2 (1,5)	132/3(2,3)	0,67 (0,11, 3,95)	-	-	Wysoka

^aObliczone na podstawie dostępnych danych; ^atj. po podaniu ostatniej (trzeciej) dawki w ramach szczepienia pierwotnego

Ciężkie odczyny poszczepienne w analizowanym okresie obserwacji częściej raportowano w grupie kontrolnej (2,3%), niż w grupie ocenianej interwencji (1,5%). W grupie dzieci, które otrzymywały szczepionkę *Infanrix hexa* odnotowano wystąpienie: zapalenia tkanki łącznej (ang. *cellulitis*) oraz niedrożności oskrzeli, natomiast w grupie dzieci przyjmujących szczepionkę *Hexacima* zaobserwowano przypadki zapalenia tkanki łącznej, wirusowego zapalenia płuc oraz niedrożności oskrzeli. We wszystkich ww. przypadkach dzieci wróciły do zdrowia (bez żadnych konsekwencji). Wszystkie SAEs zostały uznane przez badaczy za niemające związku z zastosowanym szczepieniem.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia ciężkich odczynów poszczepiennych w okresie obserwacji wynoszącym do 30 dni po podaniu 3 dawki szczepienia pierwotnego wynosi 0,67 (95% CI: 0,11; 3,95) i nie wykazuje znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami.

6.9.4. Natychmiastowe odczyny poszczepienne

W obu włączonych badaniach (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) każde dziecko było obserwowane przez 30 minut po szczepieniu celem monitorowania wystąpienia natychmiastowych zdarzeń niepożądanych (ang. *immediate adverse events*), tj. natychmiastowych odczynów poszczepiennych. Autorzy obu prób klinicznych wskazują, iż nie odnotowano wystąpienia natychmiastowych zdarzeń niepożądanych w analizowanych grupach terapeutycznych.

6.9.5. Niespodziewane odczyny poszczepienne

Z uwagi na fakt, iż w próbie klinicznej *Becerra Aquino 2012* nie podano szczegółowych danych dotyczących liczby i/lub odsetka szczepionych dzieci, u których w okresie obserwacji do 7 dni po przyjęciu trzeciej dawki szczepionki, raportowano wystąpienie niespodziewanych odczynów poszczepiennych, niemożliwe było przeprowadzenie dalszych obliczeń statystycznych (w tym agregacji danych). Autorzy badania *Becerra Aquino 2012* wskazują, że odsetek dzieci, u których wystąpiły analizowany punkt końcowy był niski i wynosił <2,3% oraz został uznany za związany z zastosowanym szczepieniem. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 58 Analiza profilu bezpieczeństwa: niespodziewane odczyny poszczepienne; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*)

Badanie	Okres obserwacji	N/n* (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
		<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>				
Niespodziewane (miejscowe lub ogólne) odczyny poszczepienne ogółem							
<i>Lanata 2012</i>	do 7 dni po szczepieniu pierwotnym [^]	131/81 (61,8)	132/74 (56,1)	1,10 (0,90; 1,35)	-	-	Wysoka
<i>Becerra Aquino 2012</i>		≤2,3% ^{^^}		-	-	-	Średnia [†]
<i>Lanata 2012</i>	do 30 dni po szczepieniu pierwotnym [^]	131/115 (87,8)	132/108 (81,8)	1,07 (0,97; 1,19)	-	-	Wysoka
<i>Becerra Aquino 2012</i>		167/ 73 (43,9)	1022/ 471 (46,1)	0,95 (0,79; 1,14)	-	-	Średnia [†]

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; [^]tj. po podaniu ostatniej (trzeciej) dawki w ramach szczepienia pierwotnego; ^{^^}uznane w opinii badaczy za związane z zastosowanym szczepieniem; [†]zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze, pooled data): możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających.

W próbie klinicznej *Lanata 2012* odnotowano 2-krotnie wyższą częstość wystąpienia niespodziewanych odczynów poszczepiennych w 30-dniowym okresie *follow-up* (ponad 80%), niż w badaniu *Becerra Aquino 2012* (ponad 40%), przy czym rozkład pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w obrębie każdego z badań był podobny. Należy jednak zauważyć, iż do najczęściej obserwowanych w badaniu *Lanata 2012*, niespodziewanych odczynów poszczepiennych zaliczono: zapalenie błony śluzowej nosa i gardła oraz bóle brzucha, które w większości przypadków były 1. lub 2. stopnia nasilenia (odnotowane w ciągu 7 dni po szczepieniu) oraz ustępowały samoistnie. Ponadto, odczyny te zostały uznane za niezwiązane ze szczepieniem.

W zakresie wszystkich ww. parametrów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. W przypadku oceny omawianego punktu końcowego dla 30-dniowego okresu *follow-up* w kolejnym podrozdziale przeprowadzono statystyczną agregację danych.

6.9.5.1. Niespodziewane odczyny poszczepienne w 30-dniowym okresie *follow-up*

W poniższej tabeli przedstawiono łączną liczbę dzieci wraz z odsetkami, u których w okresie obserwacji wynoszącym 30 dni po podaniu trzeciej dawki szczepienie pierwotnego wystąpiły niespodziewane odczyny poszczepienne. Wyniki pochodzą z 2 badań RCT (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) bezpośrednio porównujących szczepionki: *Infanrix hexa* vs *Hexacima*.

Tabela 59 Analiza profilu bezpieczeństwa: niespodziewane odczyny poszczepienne w 30-dniowym okresie *follow-up*; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*)

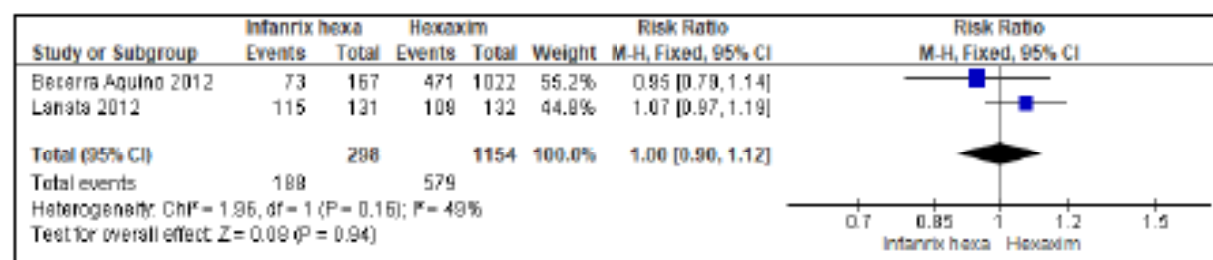
Punkt końcowy	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RR (95% CI) ^a	NNT (95% CI) ^a	GRADE
			<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>			
Niespodziewane odczyny poszczepienne	2	1452	298/188 (63,1)	1154/579 (50,2)	1,00 (0,90; 1,12)	-	Średnia [†]

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; [†]W badaniu *Becerra Aquino 2012* zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - *poolled data*): możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających)

Częstość wystąpienia niespodziewanych odczynów poszczepiennych w 30-dniowym okresie *follow-up* była nieznacznie niższa w grupie *Infanrix hexa* (63,1%), niż *Hexacima* (50,2%).

Statystyczna agregacja danych dla omawianego punktu końcowego została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 12 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiły niespodziewane odczyny poszczepienne w 30-dniowym okresie *follow-up*; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012*)



Metaanaliza dwóch badań RCT wykazała, że obliczone ryzyko względne wystąpienia niespodziewanych odczynów poszczepiennych w 30-dniowym okresie *follow-up* (tj. do 30 dni po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego) wynosi 1,00 (95% CI: 0,90; 1,12). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie (p=0,94). Z uwagi na brak heterogeniczności danych do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

6.9.6. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

Autorzy obu włączonych badań (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) przedstawili wyniki dotyczące wystąpienia poszczególnych typów miejscowych, spodziewanych odczynów poszczepiennych (ból, zaczerwienienia, obrzęk) łącznie po podaniu trzech dawek porównywanych szczepionek (*Infanrix hexa* vs *Hexacima*). Każde raportowane (na podstawie dzienników wypełnianych przez rodziców lub opiekunów) spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne zostały sklasyfikowane jako związane z zastosowanym szczepieniem. Okres obserwacji spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych wynosił do 7 dni po iniekcji.

Tabela 60 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne; Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)

NOP	Badanie	Interwencja	N/n* (%)	(95% CI)	RB/OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE	
Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (spodziewane)									
Ogółem	Ogółem	Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	167/144 (86,0)	(79,6; 91,0)	0,93 (0,87; 0,99)	-0,07 (-0,12; -0,01)	14 (9; 100)	Średnia [^]
		Hexacima	1022/949 (92,8)	(91,0; 94,4)					
	3. stopnia	Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	167/ 18 (10,8)	(6,4; 16,8)	0,73 (0,46; 1,16)	-	-	Średnia [^]
		Hexacima	1022/ 151 (14,8)	(12,7; 17,2)					
Ból	Ogółem	Lanata 2012	Infanrix hexa	131/101 (77,1)	(68,9; 84,0)	1,00 (0,87; 1,14)	-	-	Wysoka
			Hexacima	132/102 (77,3)	(69,2; 84,1)				
		Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	167/139 (82,8)	(76,0; 88,4)	0,93 (0,86; 1,00)	-0,06 (-0,12; -0,01)	17 (9; 100)	Średnia [^]
			Hexacima	1022/917 (89,7)	(87,6; 91,5)				
	3. stopnia	Lanata 2012	Infanrix hexa	131/6 (4,6)	(1,7; 9,7)	0,60 (0,23; 1,62)	-	-	Wysoka
			Hexacima	132/10 (7,6)	(3,7; 13,5)				
		Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	167/16 (9,6)	(5,4; 15,3)	0,73 (0,45; 1,20)	-	-	Średnia [^]
			Hexacima	1022/134 (13,1)	(11,1; 15,4)				
Zaczerwienie	Ogółem	Lanata 2012	Infanrix hexa	131/66 (50,4)	(41,5; 59,2)	0,85 (0,68; 1,06)	-	-	Wysoka
			Hexacima	132/78 (59,1)	(50,2; 67,6)				
		Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	167/81 (48,4)	(40,4; 56,5)	0,85 (0,72; 1,00)	-0,09 (-0,17; -0,01)	12 (6; 100)	Średnia [^]
			Hexacima	1022/586 (57,3)	(54,1; 60,4)				

NOP	Badanie	Interwencja	N/n* (%)	(95% CI)	RB/OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE	
3. stopnia	Lanata 2012	Infanrix hexa	131/5 (3,8)	(1,3; 8,7)	1,68 (0,41; 6,88)	-	-	Wysoka	
		Hexacima	132/3 (2,3)	(0,5; 6,5)					
	Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	167/1 (0,6)	(0,0; 3,5)	0,41 (0,05; 3,07)	-	-	Średnia [^]	
		Hexacima	1022/15 (1,5)	(0,9; 2,5)					
Obrzęk	Lanata 2012	Infanrix hexa	131/52 (39,7)	(31,3; 48,6)	0,97 (0,72; 1,30)	-	-	Wysoka	
		Hexacima	132/54 (40,9)	(32,4; 49,8)					
	Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	167/63 (37,6)	(30,0; 45,7)	0,85 (0,70; 1,05)	-	-	Średnia [^]	
		Hexacima	1022/451 (44,1)	(41,0; 47,3)					
	3. stopnia	Lanata 2012	Infanrix hexa	131/131/2 (1,5)	(0,2; 5,4)	0,67 (0,11; 3,95)	-	-	Wysoka
			Hexacima	132/3 (2,3)	(0,5; 6,5)				
		Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	167/2 (1,3)	(0,2; 4,5)	0,61 (0,14; 2,59)	-	-	Średnia [^]
			Hexacima	1022/20 (2,0)	(1,2; 3,1)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^] zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - *pooled data*): możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających); #Częstość wystąpienia wszystkich miejscowych (ang. *injection site*), spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (związanego ze szczepieniem)

W badaniu *Becerra Aquino 2012* miejscowe (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne ogółem (bez względu na stopień nasilenia) występowały istotnie częściej u dzieci z grupy *Hexacima* (92,8%), niż w grupie *Infanrix hexa* (86%). Podobnie odsetki wystąpienia omawianego punktu końcowego w 3. stopniu nasilenia były niższe w grupie ocenianej interwencji (10,8%), niż w grupie kontrolnej (14,8%).

Częstość wystąpienia bólu ogółem oraz zaczerwienienia ogółem (*Becerra Aquino 2012*) była niższa w grupie ocenianej interwencji, niż w grupie kontrolnej.

W pozostałych przypadkach nie zidentyfikowano istotnych różnic w ocenie wystąpienia analizowanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi.

Autorzy badania *Becerra Aquino 2012* wskazują, że profil bezpieczeństwa obu porównywalnych interwencji był zbliżony. Najczęściej odnotowane niepożądane odczyny poszczepienne były 1. lub 2. stopnia nasilenia, pojawiały się <3 dni po szczepieniu oraz ustępowały w ciągu 3 dni. Ból był najczęściej występującym miejscowym niepożądany odczynem poszczepiennym zanotowanym w trakcie wstrzyknięcia, obserwowanym u prawie 90% dzieci.

Statystyczną agregację danych przedstawiono w kolejnych podrozdziałach.

6.9.6.1. Ból

W poniższej tabeli przedstawiono łączną liczbę dzieci wraz z odsetkami, u których wystąpił ból (tj. spodziewany, miejscowy, niepożądany odczyn poszczepienny). Wyniki pochodzą z 2 badań RCT (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) bezpośrednio porównujących szczepionki: *Infanrix hexa* vs *Hexacima*.

Tabela 61 Analiza profilu bezpieczeństwa: ból (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*)

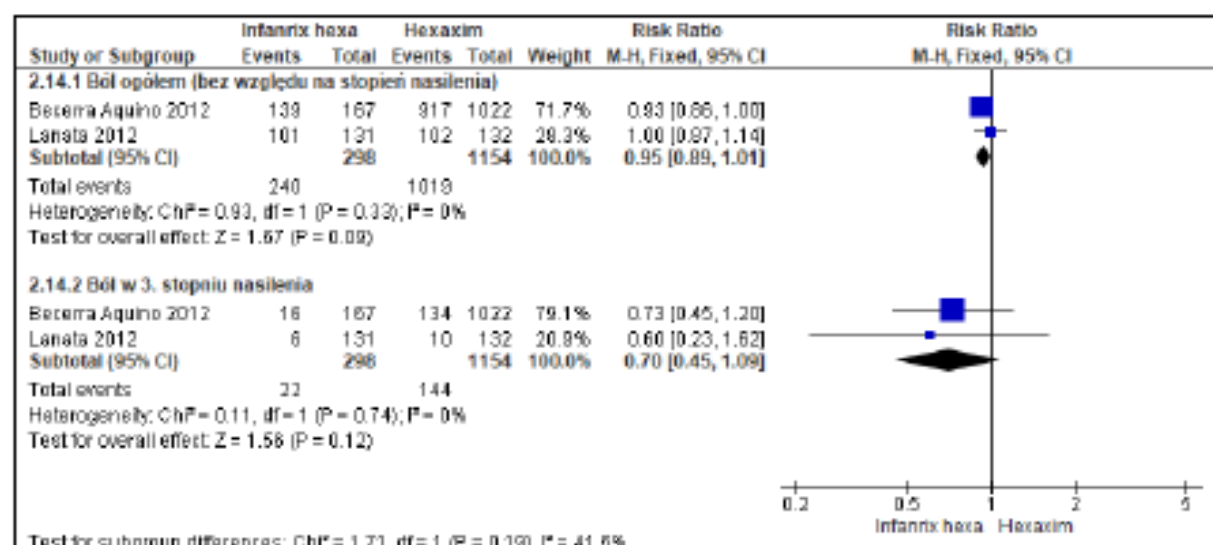
Punkt końcowy	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RR (95% CI) ^a	NNT (95% CI) ^a	GRADE
			<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>			
Ból ogółem	2	1452	298/240 (80,5)	1154/1019 (88,3)	0,95 (0,89; 1,01)	-	Średnia†
Ból 3.stopnia	2	1452	298/22 (7,4)	1154/144 (12,5)	0,70 (0,45; 1,09)	-	Średnia†

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; [†]W badaniu *Becerra Aquino 2012* zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - pooled data); możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających

Częstość wystąpienia bólu ogółem (80,5% vs 88,3%) oraz bólu 3. stopnia (7,4% vs 12,5%) była niższa w grupie *Infanrix hexa*, niż *Hexacima*. Należy zauważyć, iż odsetki dzieci, u których wystąpił poważny ból (tj. 3 stopień) był niski wynoszący około 10%.

Statystyczna agregacja danych dla omawianego punktu końcowego została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 13 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpił ból (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012*)



Metaanaliza dwóch badań RCT wykazała, że obliczone ryzyka względne wystąpienia bólu ogółem oraz bólu w 3. stopniu nasilenia wynoszą odpowiednio 0,95 (95% CI: 0,89; 1,01) oraz 0,70 (95% CI: 0,45; 1,09). Uzyskane wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej (w przypadku bólu ogółem otrzymany wynik znajduje się na pograniczu istotności statystycznej, $p=0,09$). Z uwagi na brak heterogeniczności danych do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

6.9.6.2. Zaczerwienienie

We włączonych próbach klinicznych *Lanata 2012* oraz *Becerra Aquino 2012* analizowano częstość wystąpienia zaczerwienienia. Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 62 Analiza profilu bezpieczeństwa: zaczerwienienie (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*)

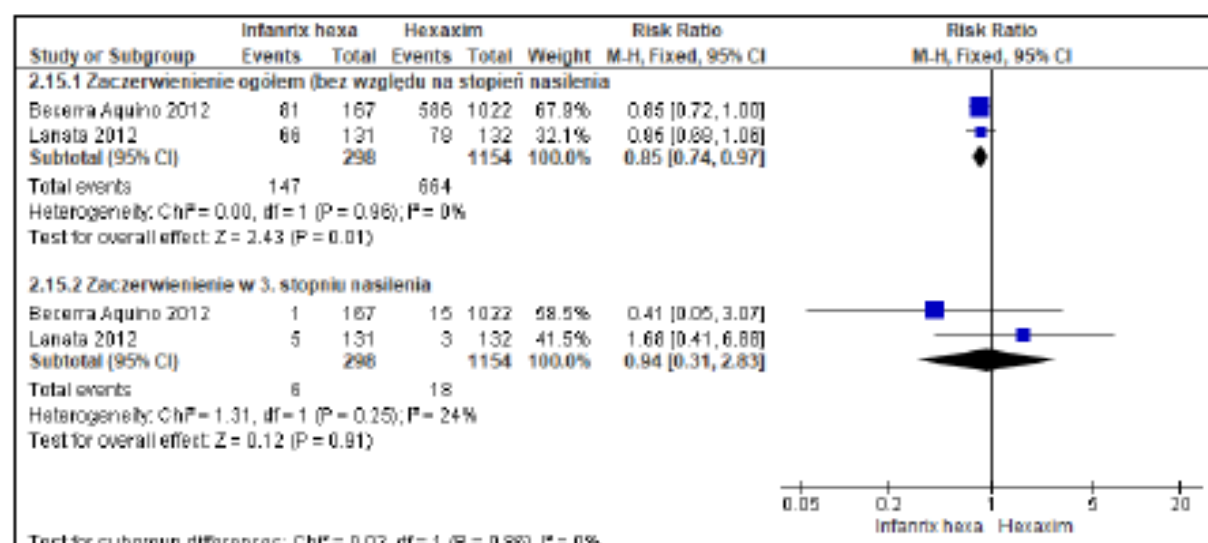
Punkt końcowy	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RR (95% CI) ^a	NNT/NNH (95% CI) ^a	GRADE
			<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>			
Zaczerwienienie ogółem	2	1452	298/147 (49,3)	1154/664 (57,5)	0,85 (0,74, 0,97)	12 (7; 50)±	Średnia†
Zaczerwienienie 3.stopnia	2	1452	298/6 (2,0)	1154/18 (1,6)	0,94 (0,31; 2,83)	-	Średnia†

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; *W badaniu *Becerra Aquino 2012* zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - pooled data); możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających; ±RD (95% CI) = -0,09 (-0,16; -0,02)

Zaczerwienienie ogółem w analizowanym okresie obserwacji częściej raportowano w grupie kontrolnej (57,5%), niż w grupie ocenianej interwencji (49,3%). Istotnym jest fakt, iż analizowany odczyn poszczepienny w 3. stopniu nasilenia wystąpił u bardzo małego odsetka dzieci, tj. $\geq 2\%$.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę dla porównania *Infanrix hexa* vs *Hexacima* dla łącznej liczby dzieci, u których wystąpiło zaczerwienienie (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia).

Wykres 14 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiło zaczerwienienie (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); Infanrix hexa vs Hexacima (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012)



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy, obliczone ryzyko względne wystąpienia zaczerwienienia ogółem wynosi 0,85 (95% CI: 0,74, 0,97). Oznacza to, że prawdopodobieństwa wystąpienia ocenianego punktu końcowego w grupie Infanrix hexa stanowi 85% tego prawdopodobieństwa w grupie Hexacima. Otrzymany wynik jest istotny statystycznie na korzyść Infanrix hexa (p=0,01). Z uwagi na brak heterogeniczności danych do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosi 12 (95% CI: 7; 50), co oznacza, że podając 12 dzieciom Infanrix hexa zamiast Hexacima w schemacie szczepienia pierwotnego uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia zaczerwienienia ogółem.

Z kolei obliczone w wyniku metaanalizy ryzyko względne wystąpienia zaczerwienienia w 3. stopniu nasilenia wynosi 0,94 (95% CI: 0,31; 2,83) i nie wykazuje znamienności statystycznej (p=0,91). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników.

6.9.6.3. Obrzęk

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki dzieci, u których odnotowano wystąpienie obrzęku (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia). Wyniki pochodzą z 2 badań RCT (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012) bezpośrednio porównujących szczepionki: Infanrix hexa vs Hexacima.

Tabela 63 Analiza profilu bezpieczeństwa: obrzęk (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)

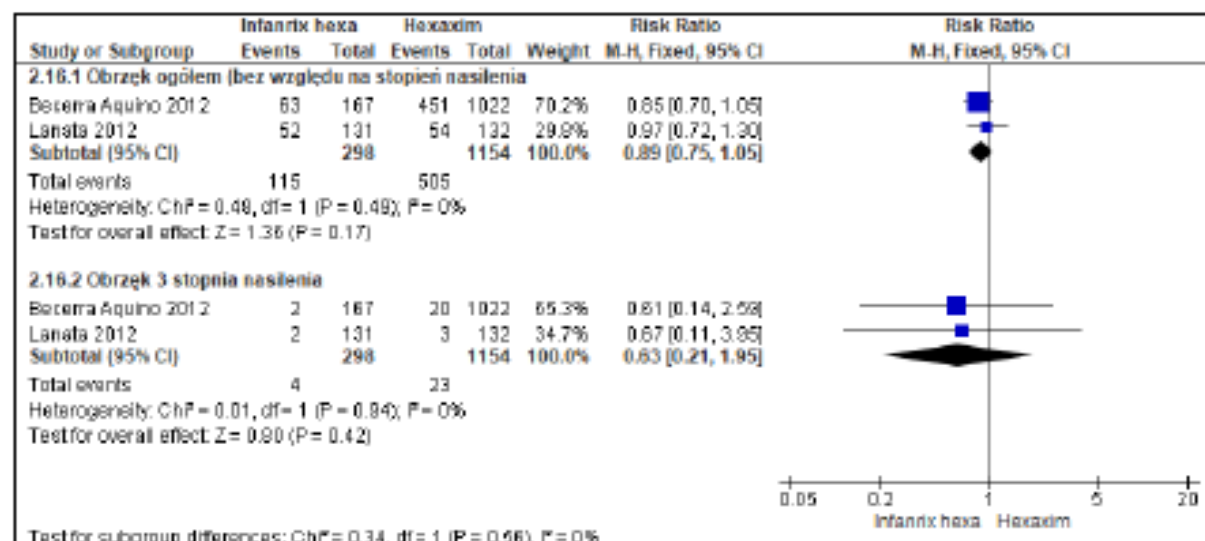
Punkt końcowy	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RR (95% CI) ^a	NNT/NNH (95% CI) ^a	GRADE
			Infanrix hexa	Hexacima			
Obrzęk ogółem	2	1452	298/115 (38,6)	1154/505 (43,8)	0,89 (0,75; 1,05)	-	Średnia [†]
Obrzęk 3.stopnia	2	1452	298/4 (1,3)	1154/23 (2,0)	0,63 (0,21; 1,95)	-	Średnia [†]

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; [†]W badaniu Becerra Aquino 2012 zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - pooled data); możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetki dzieci, u których wystąpił obrzęk (ogółem, w 3. stopniu nasilenia) był niższy w grupie *Infanrix hexa* (38,6%), niż w grupie *Hexacima* (43,8%).

Statystyczna agregacja danych dla omawianego punktu końcowego została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 15 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpił obrzęk (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Becerra Aquino 2012, Lanata 2012*)



Obliczone ryzyka względne w wyniku przeprowadzonej statystycznej agregacji danych dotyczące wystąpienia obrzęku ogółem oraz obrzęku 3. stopnia wynoszą odpowiednio 0,89 (95% CI: 0,75; 1,05) oraz 0,63 (95% CI: 0,21; 1,95) i nie wykazują istotności statystycznej. Z uwagi na brak heterogeniczności danych do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

6.9.7. Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne

Poniższa tabela prezentuje dostępne dane dotyczące spodziewanych ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) raportowanych w badaniach RCT (*Lanata 2012, Becerra Aquino 2012*) włączonych do analizy porównującej szczepionki: *Infanrix hexa* vs *Hexacima*. Należy podkreślić, iż każde spodziewane odczyny poszczepienne zostały sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem. Okres obserwacji spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych wynosił do 7 dni po iniekcji.

Częstość wystąpienia wszystkich ogólnych (ang. *systemic*), spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych przedstawiono jedynie w badaniu *Becerra Aquino 2012*. Analizowane ogólne, spodziewane NOP ogółem (bez względu na stopień nasilenia) wystąpiły u 91,1% dzieci w grupie *Infanrix hexa* oraz 93,2% w grupie *Hexacima*. Natomiast odsetki wystąpienia omawianego punktu końcowego w 3. stopniu nasilenia były nieznacznie niższe w grupie ocenianej interwencji (12,1%), niż w grupie kontrolnej (15,2%).

Autorzy badania *Becerra Aquino 2012* wskazują, że profil bezpieczeństwa obu porównywalnych interwencji był zbliżony. Najczęściej odnotowane niepożądane odczyny poszczepienne były 1. lub 2. stopnia nasilenia, pojawiały się <3 dni po szczepieniu oraz ustępowały w ciągu 3 dni.

Z kolei w badaniu *Lanata 2012*, zarówno w grupie ocenianej interwencji, jak i w grupie kontrolnej nie wystąpiły przypadki wymiotów 3. stopnia nasilenia.

Najczęściej raportowanym działaniem niepożądanym był płacz dzieci oraz drażliwość. Raportowane odsetki ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych w 3. stopniu nasilenia były niskie (do 8,2%) oraz występowały ze zbliżoną częstością w obu grupach.

Częstość wystąpienia płaczu ogółem oraz sennaści ogółem (*Becerra Aquino 2012*) była niższa w grupie ocenianej interwencji, niż w grupie kontrolnej.

Częstość wystąpienia pozostałych analizowanych odczynów poszczepiennych (bez względu na stopień nasilenia oraz w 3. stopniu nasilenia) była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Statystyczną agregację danych przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

Tabela 64. Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne (ang. systemic), spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne (związane ze szczepieniem); *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*)

NOP	Badanie	Interwencja	N/n* (%)	(95% CI)	RB/OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE	
Ogólne (ang. systemic) niepożądane odczyny poszczepienne (spodziewane, związane ze szczepieniem)									
Ogółem#	Ogółem	<i>Becerra Aquino 2012</i>	<i>Infanrix hexa</i>	167/ 152 (91,1)	(85,5; 95,0)	0,73 (0,41; 1,32)	-	-	Wysoka
			<i>Hexacima</i>	1022/ 953 (93,2)	(91,5; 94,7)				
	3. stopnia	<i>Becerra Aquino 2012</i>	<i>Infanrix hexa</i>	167/ 20 (12,1)	(7,4; 18,3)	0,76 (0,46; 1,25)	-	-	Średnia [^]
			<i>Hexacima</i>	1022/ 155 (15,2)	(13,0; 17,5)				
Gorączka	Ogółem	<i>Lanata 2012</i>	<i>Infanrix hexa</i>	131/36 (27,5)	(20,0; 36,0)	0,98 (0,66; 1,45)	-	-	Wysoka
				<i>Hexacima</i>	132/37 (28,0)				
		<i>Becerra Aquino 2012</i>	<i>Infanrix hexa</i>	167/61 (36,3)	(28,8; 44,3)	0,82 (0,66; 1,01)	-	-	Średnia [^]
				<i>Hexacima</i>	1022/456 (44,6)				
	3. stopnia	<i>Lanata 2012</i>	<i>Infanrix hexa</i>	131/3 (2,3)	(0,5; 6,5)	7,56 (0,78; 73,33)	-	-	Wysoka
				<i>Hexacima</i>	132/0 (0,0)				
		<i>Becerra Aquino 2012</i>	<i>Infanrix hexa</i>	167/5 (3,2)	(1,0; 7,3)	1,06 (0,41; 2,69)	-	-	Średnia [^]
				<i>Hexacima</i>	1022/29 (2,8)				
Wymioty	Ogółem	<i>Lanata 2012</i>	<i>Infanrix hexa</i>	131/32 (24,4)	(17,3; 32,7)	1,11 (0,72; 1,73)	-	-	Wysoka
				<i>Hexacima</i>	132/29 (22,0)				
		<i>Becerra Aquino 2012</i>	<i>Infanrix hexa</i>	167/49 (29,3)	(22,3; 37,1)	0,87 (0,68; 1,12)	-	-	Średnia [^]
				<i>Hexacima</i>	1022/345 (33,8)				
	3. stopnia	<i>Lanata 2012</i>	<i>Infanrix hexa</i>	131/0 (0,0)	(0,0; 2,8)	-	-	-	Wysoka
				<i>Hexacima</i>	132/0 (0,0)				
		<i>Infanrix hexa</i>	167/1 (0,6)	(0,0; 3,5)	0,61 (0,08; 4,75)	-	-	Średnia [^]	

NOP		Badanie	Interwencja	N/n* (%)	(95% CI)	RB/OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
		<i>Becerra Aquino 2012</i>	Hexacima	1022/10 (1,0)	(0,5; 1,8)				
Płacz	Ogółem	<i>Lanata 2012</i>	Infanrix hexa	131/93 (71,0)	(62,4; 78,6)	0,94 (0,81; 1,08)	-	-	Wysoka
			Hexacima	132/100 (75,8)	(67,5; 82,8)				
		<i>Becerra Aquino 2012</i>	Infanrix hexa	167/92 (54,8)	(46,6; 62,7)	0,82 (0,71; 0,95)	-0,12 (-0,20; -0,04)	9 (5; 25)	
			Hexacima	1022/687 (67,2)	(64,1; 70,1)				
	3. stopnia	<i>Lanata 2012</i>	Infanrix hexa	131/1 (0,8)	(0,0; 4,2)	1,01 (0,06; 15,94)	-	-	Wysoka
			Hexacima	132/1 (0,8)	(0,0; 4,1)				
		<i>Becerra Aquino 2012</i>	Infanrix hexa	167/2 (1,3)	(0,2; 4,5)	0,31 (0,08; 1,29)	-	-	
			Hexacima	1022/39 (3,8)	(2,7; 5,2)				
Senność	Ogółem	<i>Lanata 2012</i>	Infanrix hexa	131/82 (62,6)	(53,7; 70,9)	1,13 (0,92; 1,39)	-	-	Wysoka
			Hexacima	132/73 (55,3)	(46,4; 64,0)				
		<i>Becerra Aquino 2012</i>	Infanrix hexa	167/55 (33,1)	(25,8; 41,1)	0,76 (0,60; 0,95)	-0,11 (-0,18; -0,03)	10 (4; 6)	
			Hexacima	1022/444 (43,4)	(40,3; 46,6)				
	3. stopnia	<i>Lanata 2012</i>	Infanrix hexa	131/2 (1,5)	(0,2; 5,4)	1,01 (0,14; 7,05)	-	-	Wysoka
			Hexacima	132/2 (1,5)	(0,2; 5,4)				
		<i>Becerra Aquino 2012</i>	Infanrix hexa	167/3 (1,9)	(0,4; 5,5)	0,41 (0,13; 1,30)	-	-	
			Hexacima	1022/45 (4,4)	(3,2; 5,9)				
Utrata apetytu	Ogółem	<i>Lanata 2012</i>	Infanrix hexa	131/58 (44,3)	(35,6; 53,2)	1,08 (0,82; 1,43)	-	-	Wysoka
			Hexacima	132/54 (40,9)	(32,4; 49,8)				
		<i>Becerra Aquino 2012</i>	Infanrix hexa	167/55 (33,1)	(25,8; 41,1)	0,83 (0,66; 1,05)	-	-	
			Hexacima	1022/404 (39,5)	(36,4; 42,6)				

NOP	Badanie	Interwencja	N/n* (%)	(95% CI)	RB/OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE	
	3. stopnia	Lanata 2012	Infanrix hexa	131/1 (0,8)	(0,0; 4,2)	7,45 (0,15; 375,25)	-	-	Wysoka
			Hexacima	132/0 (0,0)	(0,0; 2,8)				
	Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	167/4 (2,5)	(0,7; 6,4)	1,22 (0,42; 3,54)	-	-	Średnia [^]	
		Hexacima	1022/20 (2,0)	(1,2; 3,1)					
Drażliwość	Ogółem	Lanata 2012	Infanrix hexa	131/98 (74,8)	(66,5; 82,0)	0,99 (0,86; 1,13)	-	-	Wysoka
			Hexacima	132/100 (75,8)	(67,5; 82,8)				
		Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	167/127 (75,8)	(68,3; 82,3)	0,93 (0,85; 1,01)	-	-	Średnia [^]
			Hexacima	1022/840 (82,2)	(79,7; 84,6)				
	3. stopnia	Lanata 2012	Infanrix hexa	131/1 (0,8)	(0,0; 4,2)	0,50 (0,05; 5,49)	-	-	Wysoka
			Hexacima	132/2 (1,5)	(0,2; 5,4)				
		Becerra Aquino 2012	Infanrix hexa	167/9 (5,1)	(2,2; 9,8)	0,66 (0,34; 1,28)	-	-	Średnia [^]
			Hexacima	1022/84 (8,2)	(6,6; 10,1)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; #Częstość wystąpienia wszystkich ogólnych (ang. systemic), spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (związanego ze szczepieniem) ±W sytuacji, gdy w jednej z porównywanych grup, zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów (100%), obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. Peto odds ratio); [^]zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - pooled data); możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających

6.9.7.1. Gorączka

Autorzy badań porównujących szczepionki Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012 oraz Becerra Aquino 2012) przedstawili wyniki dotyczące wystąpienia gorączki.

Tabela 65 Analiza profilu bezpieczeństwa: gorączka (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)

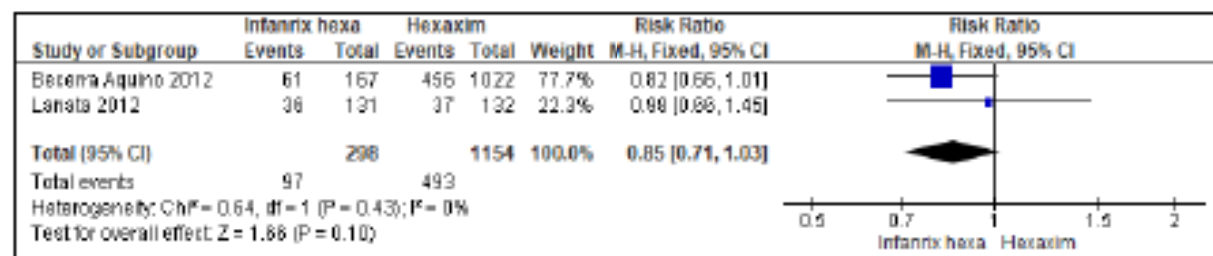
Punkt końcowy	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RR (95% CI) ^a	NNT/NNH (95% CI) ^a	GRADE
			Infanrix hexa	Hexacima			
Gorączka ogółem	2	1452	298/97 (32,6)	1154/493 (42,7)	0,85 (0,71; 1,03)	-	Średni ^b
Gorączka 3.stopnia	2	1452	298/8 (2,7)	1154/29 (2,5)	1,44 (0,59; 3,55)	-	Średni ^b

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; ^bW badaniu Becerra Aquino 2012 zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - pooled data); możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających)

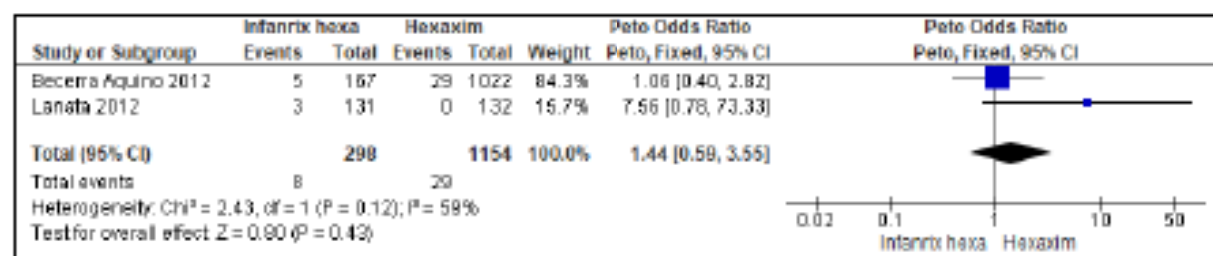
Częstość wystąpienia gorączki ogółem była niższa w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę Infanrix hexa (32,6%), niż Hexacima (42,7%). Z kolei, odsetki dzieci, u których wystąpiła gorączka w 3. stopniu nasilenia były zbliżone w obu analizowanych grupach i wynosiły 2,5-2,7%.

Statystyczna agregacja danych dla omawianego punktu końcowego została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 16 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła gorączka ogółem; Infanrix hexa vs Hexacima (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012)



Wykres 17 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła gorączka w 3. stopniu nasilenia; Infanrix hexa vs Hexacima (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012)



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy ryzyko względne wystąpienia gorączki ogółem wynosi 0,85 (95% CI: 0,71; 1,03) i nie uzyskało znamienności statystycznej (p=0,10). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników.

Z kolei iloraz szans obliczony metodą Peto wystąpienia gorączki 3. stopnia nasilenia wynosi 1,44 (95% CI: 0,59, 3,55) i również nie uzyskał znamienności statystycznej ($p=0,43$). Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

6.9.7.2. Wymioty

We włączonych próbach klinicznych *Lanata 2012* oraz *Becerra Aquino 2012* analizowano częstość wystąpienia wymiotów ogółem. Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 66 Analiza profilu bezpieczeństwa: wymioty ogółem; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*)

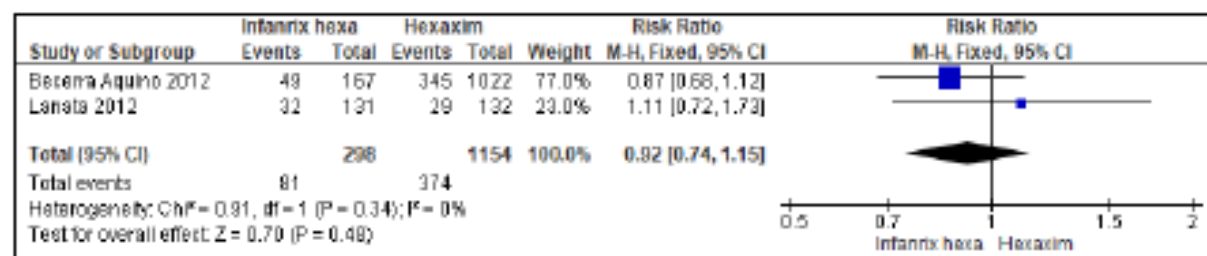
Punkt końcowy	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RR (95% CI) ^a	NNT (95% CI) ^a	GRADE
			<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>			
Wymioty ogółem	2	1452	298/81 (27,2)	1154/374 (32,1)	0,92 (0,74; 1,15)	-	Średnia†

*Wynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy; N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; †W badaniu *Becerra Aquino 2012* zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - pooled data); możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że odsetki dzieci, u których wystąpiły wymioty ogółem były nieznacznie niższe w grupie dzieci przyjmujących szczepionkę *Infanrix hexa* (27,2%), niż *Hexacima* (32,1%).

Statystyczna agregacja danych dla omawianego punktu końcowego została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 18 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiły wymioty ogółem; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012*)



Metaanaliza dwóch badań RCT (*Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012*) wykazała, że obliczone ryzyko względne wystąpienia wymiotów ogółem wynosi 0,92 (95% CI: 0,74; 1,15). Uzyskany wynik nie uzyskał znamienności statystycznej ($p=0,48$). Z uwagi na brak heterogeniczności danych do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

6.9.7.3. Płacz

W poniższej tabeli przedstawiono łączną liczbę dzieci wraz z odsetkami, u których wystąpił płacz (tj. spodziewany, ogólny odczyn poszczepienny). Wyniki pochodzą z 2 badań RCT (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) bezpośrednio porównujących szczepionki: *Infanrix hexa* vs *Hexacima*.

Tabela 67 Analiza profilu bezpieczeństwa: płacz (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)

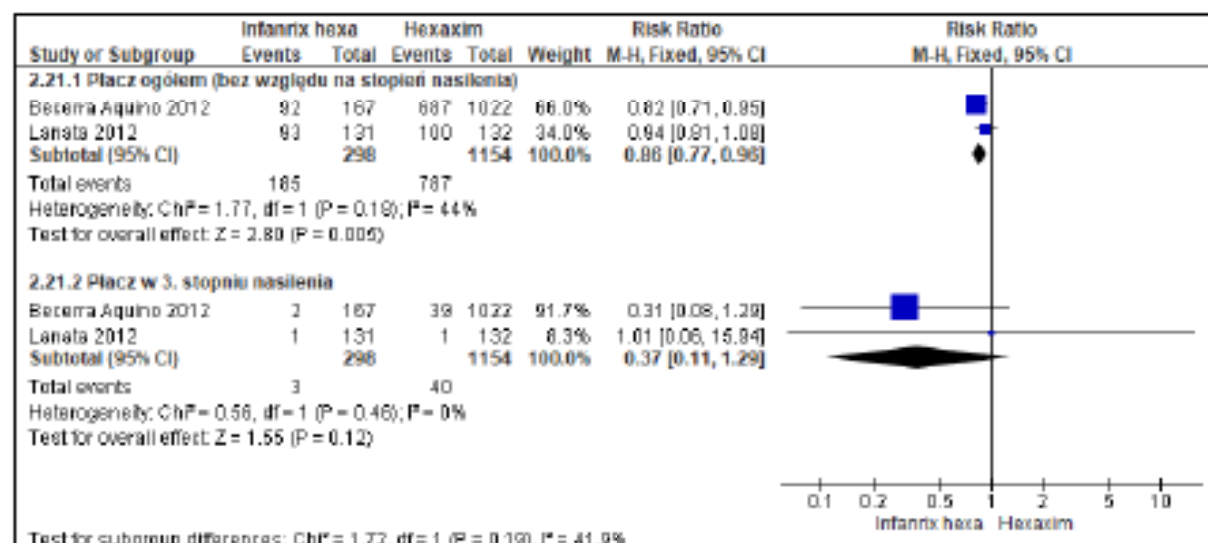
Punkt końcowy	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RR (95% CI) ^a	NNT (95% CI) ^a	GRADE
			Infanrix hexa	Hexacima			
Płacz ogółem	2	1452	298/185 (62,1)	1154/787 (68,2)	0,86 (0,77; 0,96)	10 (7; 34)	Średnia†
Płacz 3.stopnia	2	1452	298/30 (10,1)	1154/40 (3,5)	0,37 (0,11; 1,29)	-	Średnia†

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; *W badaniu Becerra Aquino 2012 zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - pooled data); możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających; †RD (95% CI) = -0,10 (-0,16; -0,03)

Płacz ogółem w analizowanym okresie obserwacji istotnie częściej raportowano w grupie kontrolnej (68,2%), niż w grupie ocenianej interwencji (62,1%). Natomiast płacz w 3. stopniu nasilenia obserwowano częściej w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę Infanrix hexa, niż Hexacima (10,1% vs 3,5%).

Statystyczna agregacja danych dla omawianego punktu końcowego została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 19 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpił płacz (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); Infanrix hexa vs Hexacima (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012)



Obliczone ryzyka względne (na podstawie przeprowadzonych metaanaliz) wystąpienia płaczu ogółem oraz płaczu w 3. stopniu nasilenia wynoszą odpowiednio 0,86 (95% CI: 0,77; 0,96) oraz 0,37 (95% CI: 0,11; 1,29). Jedynie w przypadku płaczu ogółem obliczony parametr wykazuje istotność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji. Oznacza to, że prawdopodobieństwa wystąpienia płaczu ogółem w grupie Infanrix hexa stanowi 86% tego prawdopodobieństwa w grupie Hexacima. Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosi 10 (95% CI: 7; 34), co oznacza, że podając 10 dzieciom Infanrix hexa zamiast Hexacima w schemacie szczepienia pierwotnego uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia płaczu. Nie stwierdzono heterogeniczności uzyskanych wyników.

6.9.7.4. Senność

We włączonych próbach klinicznych *Lanata 2012* oraz *Becerra Aquino 2012* analizowano częstość wystąpienia ogólnego (spodziewanego), niepożądanego odczynu poszczepiennego, jakim jest senność. Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 68 Analiza profilu bezpieczeństwa: senność (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*)

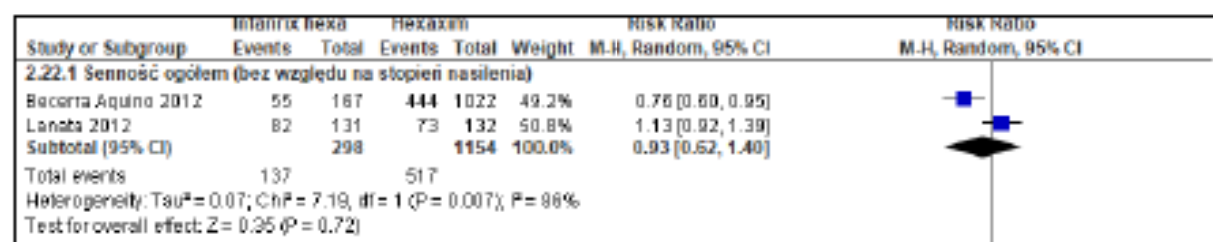
Punkt końcowy	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RR (95% CI) ^a	NNT/NNH (95% CI) ^a	GRADE
			<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>			
Senność ogółem	2	1452	298/137 (46,0)	1154/517 (44,8)	0,93 (0,62; 1,40)	-	Średnia [†]
Senność 3.stopnia	2	1452	298/5 (1,7)	1154/47 (4,1)	0,49 (0,18; 1,32)	-	Średnia [†]

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy; N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; [†]W badaniu *Becerra Aquino 2012* zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - pooled data); możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających

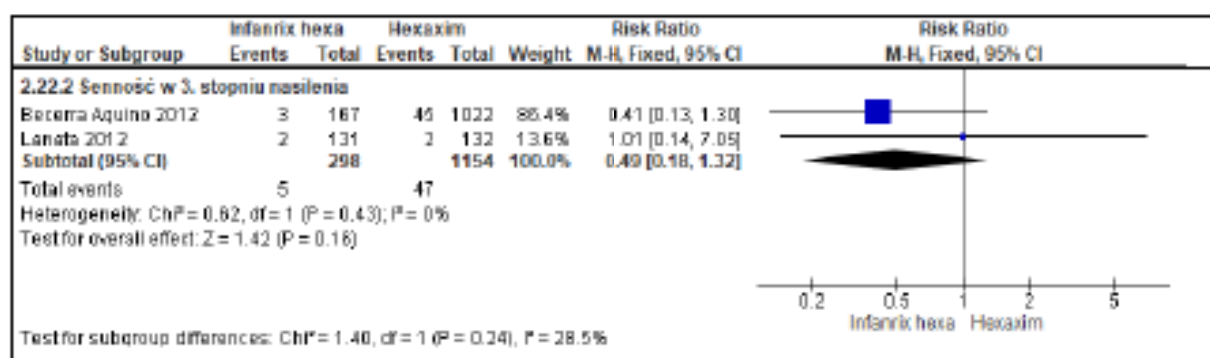
Częstość wystąpienia senności ogółem była nieznacznie wyższa w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę *Infanrix hexa* (46,0%), niż *Hexacima* (44,8%). Z kolei, w grupie ocenianej interwencji odnotowano niższą częstość wystąpienia omawianego odczynu poszczepiennego w 3. stopniu nasilenia (1,7%), niż w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę *Hexacima* (4,1%).

Statystyczna agregacja danych dla omawianego punktu końcowego została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 20 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła senność ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012*)



Wykres 21 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła senność w 3. stopniu nasilenia; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Becerra Aquino 2012, Lanata 2012*)



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy ryzyka względne wystąpienia senności ogółem oraz senności w 3. stopniu nasilenia wynoszą odpowiednio 0,93 (95% CI: 0,62; 1,40) oraz 0,49 (95% CI: 0,18; 1,32). Otrzymane wyniki nie uzyskały znamienności statystycznej. Jedyne w przypadku wyniku dla senności ogółem stwierdzono heterogeniczność danych, a zatem do metaanalizy wykorzystano model efektów losowych (model *random*).

6.9.7.5. Utrata apetytu

Poniżej przedstawiono łączną liczbę dzieci wraz z odsetkami, u których wystąpiła utrata apetytu (tj. spodziewany, ogólny odczyn poszczepienny). Wyniki pochodzą z dwóch badań RCT (*Lanata 2012, Becerra Aquino 2012*) bezpośrednio porównujących szczepionki: *Infanrix hexa* vs *Hexacima*.

Tabela 69 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata apetytu (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012, Becerra Aquino 2012*)

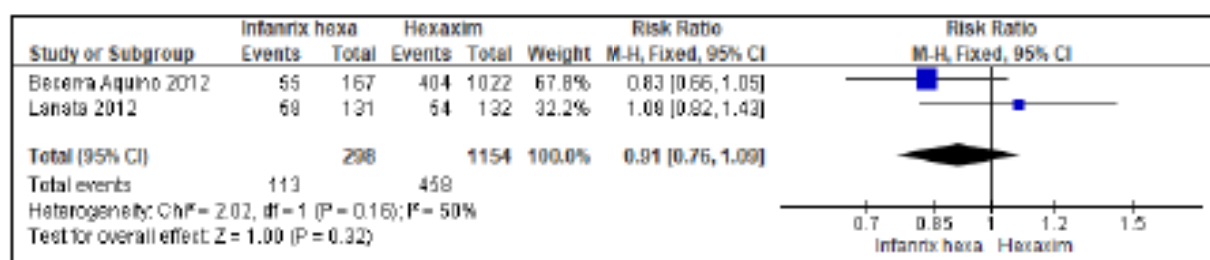
Punkt końcowy	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RR (95% CI) ^a	NNT/NNH (95% CI) ^a	GRADE
			<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>			
Utrata apetytu ogółem	2	1452	298/113 (37,9)	1154/458 (39,7)	0,91 (0,76; 1,09)	-	Średnia [†]
Utrata apetytu 3.stopnia	2	1452	298/5 (1,7)	1154/20 (1,7)	1,44 (0,47; 4,40)	-	Średnia [†]

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; [†]W badaniu *Becerra Aquino 2012* zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - *poolled data*): możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających)

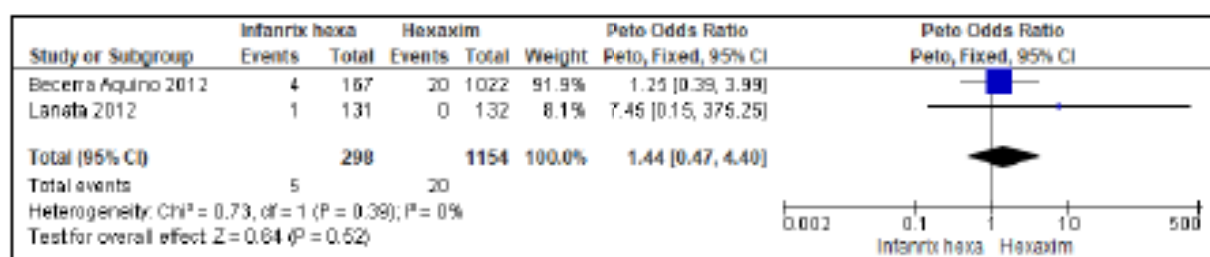
Utrata apetytu ogółem była spodziewanym odczynem poszczepiennym nieznacznie częściej raportowanym w grupie kontrolnej (39,7%), niż w grupie ocenianej interwencji (37,9%). Należy również zauważyć, że analizowany odczyn poszczepienny w 3. stopniu nasilenia wystąpił u takiego samego odsetka dzieci z obu grup, wynoszącego zaledwie 1,7%.

Statystyczna agregacja danych dla omawianego punktu końcowego została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 22 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła utrata apetytu (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Becerra Aquino 2012, Lanata 2012*)



Wykres 23 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła utrata apetytu w 3. stopniu nasilenia; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Becerra Aquino 2012, Lanata 2012*)



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy ryzyko względne wystąpienia utraty apetytu ogółem wynosi 0,91 (95% CI: 0,76; 1,09) i nie uzyskało znamienności statystycznej ($p=0,32$). Z kolei iloraz szans obliczony metodą Peto wystąpienia omawianego niepożądanego odczynu poszczepiennego w 3. stopnia nasilenia wynosi 1,44 (95% CI: 0,47; 4,40) i również nie wykazuje znamienności statystycznej ($p=0,52$). Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

6.9.7.6. Drażliwość

We włączonych badaniach *Lanata 2012* oraz *Becerra Aquino 2012* analizowano częstość wystąpienia drażliwości. Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 70 Analiza profilu bezpieczeństwa: drażliwość (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012, Becerra Aquino 2012*)

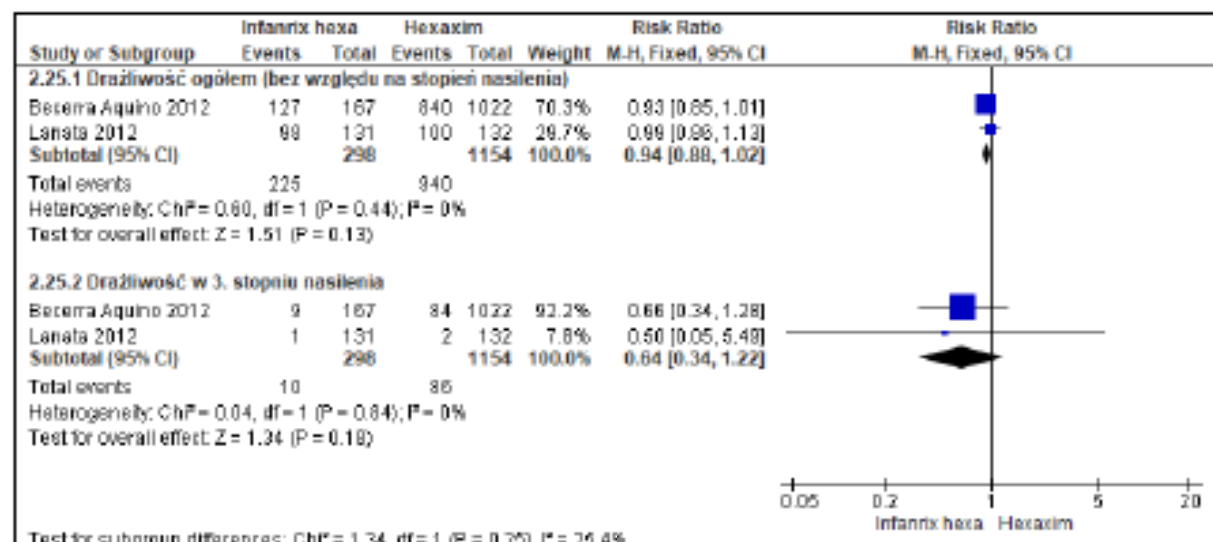
Punkt końcowy	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RR (95% CI) ^a	NNT/NNH (95% CI) ^a	GRADE
			Infanrix hexa	Hexacima			
Drażliwość ogółem	2	1452	298/225 (75,5)	1154/940 (81,5)	0,94 (0,88; 1,02)	-	Średnia [†]
Drażliwość 3.stopnia	2	1452	298/10 (3,4)	1154/86 (7,5)	0,64 (0,34; 1,22)	-	Średnia [†]

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy; N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; [†]W badaniu *Becerra Aquino 2012* zaburzona istota randomizacji (dane zbiorcze - pooled data); możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających)

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że w grupie dzieci przyjmujących ocenianą szczepionkę (*Infanrix hexa*) rzadziej obserwowano wystąpienie drażliwości ogółem oraz drażliwości 3. stopnia, niż w grupie dzieci przyjmujących *Hexacima*.

Statystyczna agregacja danych dla omawianego punktu końcowego została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 24 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła drażliwość (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Becerra Aquino 2012, Lanata 2012*)



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy ryzyka względne wystąpienia drażliwości ogółem oraz drażliwości w 3. stopniu nasilenia wynoszą odpowiednio 0,94 (95% CI: 0,88; 1,02) oraz 0,64 (95% CI: 0,34; 1,22) i nie uzyskały znaczenia statystycznego ($p=0,13$ oraz $p=0,18$). Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

7. OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (EKSPERYMENTALNEJ) SZCZEPIONKI INFANRIX HEXA W PORÓWNANIU ZE SZCZEPIONKĄ HEXACIMA W KOADMINISTRACJI Z INNYMI SZCZEPIONKAMI (PCV13 ORAZ RV5)

7.1. Wynik wyszukiwania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 1 wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych *Prymula 2018* [67], którego celem była ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa stosowania dwóch szczepionek sześciowalentnych: Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib) vs Hexacima (DTaP-IPV-HB-PRP-T) podawanych w koadministracji z innymi, stosowanymi w Polsce szczepionkami przeciwko:

- pneumokokom (PCV13; Prevenar 13);
- rotawirusom (RV5; RotaTeq).

Populacja uwzględniona w analizowanej próbie klinicznej to zdrowe dzieci (w większości rasy kaukaskiej) w wieku 55-75 dni, urodzone w terminie (≥ 37 tygodnia ciąży) o wadze $\geq 2,5$ kg.

Schemat szczepienia zastosowany w badaniu był zgodny z dawkowaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla danego preparatu. Szczepienie pierwotne miało miejsce w 2, 3, 4 miesiącu życia (wraz z koadministracją przy użyciu szczepionek PCV13 oraz RV), a szczepienie uzupełniające przeprowadzono w 11-15 miesiącu życia (wraz z koadministracją PCV13). Zarówno w fazie szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego zastosowano szczepionki zgodnie z przeprowadzoną procedurą randomizacji.

Zastosowany w badaniu czas obserwacji w przypadku oceny immunogenności wynosi 1 miesiąc po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego i 1 miesiąc po przyjęciu dawki (*booster*) szczepienia uzupełniającego.

7.2. Metodyka badania

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę badania (*Prymula 2018*) włączonego do porównania Infanrix hexa vs Hexacima. Obie szczepionki podawane były w koadministracji ze szczepionkami przeciwko: pneumokokom (PCV13; Prevenar 13) oraz rotawirusom (RotaTeq).

Tabela 71 Metodyka badań (*Prymula 2018*) [67]

Parametry	<i>Prymula 2018</i>
Nazwa badania	<i>Prymula 2018</i>
Identyfikator badania	-
Sponsor	<i>Sanofi Pasteur, Francja</i>
Stan upublicznienia /inne źródła	<i>Prymula R, Kieninger D, Feroldi E, Jordanov E, B'Chir S, DaCosta X. Immunogenicity and Safety of Primary and Booster Vaccinations of a Fully Liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T Hexavalent Vaccine in Healthy Infants and Toddlers in Germany and the Czech Republic. Pediatr Infect Dis J 2018 May 14. doi: 10.1097/INF.0000000000002109 [Epub ahead of print]</i>
Liczba ośrodków, kraj	40 ośrodków: Niemcy (15), Republika Czeska (25)

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	II A
Randomizacja	TAK: dzieci do analizowanych grup terapeutycznych przypisano w sposób losowy z użyciem randomizacji blokowej (ang. <i>random permuted blocks</i>). Pacjenci zostali przydzieleni do grupy Hexacima (N=266) oraz Infanrix hexa (N=263) w stosunku 1:1.
Zaślepienie	NIE: <i>Single-blind</i> (zastosowano zaślepienie w stosunku do osób oceniających/ analizujących – <i>observer-blind</i>).
Ukrycie kodu randomizacji	Nie podano informacji. Jednak można stwierdzić, iż zastosowanie randomizacji blokowej może świadczyć o ukryciu kodu randomizacji.
Metodyka	<p>Testowana hipoteza</p> <p>Testowanie hipotezy <i>non-inferiority</i>: wykazanie, że szczepionka Hexacima jest nie gorsza niż Infanrix hexa w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej tj. w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji dla antygenów HBs, Hib (anty-PRP) – pierwszorzędowe punkty końcowe oraz wskaźnika serokonwersji dla antygenów anty-krztusiec (anty-FHA oraz anty-PT) uzyskanego w 1 msc po podaniu trzech dawek porównywanych szczepionek (po szczepieniu pierwotnym).</p> <p>Margines nie mniejszej skuteczności w ocenie wskazanych parametrów dla różnic pomiędzy interwencjami (Hexacima vs Infanrix hexa) ustalono na poziomie 10% (dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności ma być powyżej -10%).</p>
Wielkość próby	Wielkość próby została obliczona na podstawie testowanej hipotezy <i>non-inferiority</i> , przy użyciu metody Farringtona i Manninga. Oszacowana wielkość próby, przy założeniu 20% wskaźnika rezygnacji, powinna wynosić 530 uczestników. A zatem, celem wykazania mocy statystycznej badania na poziomie 90%, do analizy powinno włączyć się 424 dzieci (testu jednostronny z SD=2,5). Oceniona wielkość próby wykazała, iż badanie zostało przeprowadzone poprawnie.
Populacja ITT	Nie zachowana
Efekty zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> • Immunogenność: HBs, PRP, błonicy, tężca, polio; wskaźnik serokonwersji dla antygenów krztuśca; • Wskaźnik seroprotekcji i średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) dla PVC13 po 3 dawkach szczepienia pierwotnego oraz po dawce uzupełniającej (<i>booster</i>)[*]; • Bezpieczeństwo: zgony, częstość występowania odczynów poszczepiennych (natychmiastowych, miejscowych, ogólnych, ciężkich, spodziewanych i niespodziewanych); • Utraty dzieci z badania.
Utrata pacjentów	<p>Do badania włączono 529 dzieci (Hexacima: 266) oraz Infanrix hexa: 263). Raportowane rezygnacje z badania obejmują w analizowanych grupach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Infanrix hexa</u>: 1 dziecko (0,38%); • <u>Hexacima</u>: 1 dziecko (0,38%). <p>Pacjenci nie uwzględnieni w analizie skuteczności (populacja PP) po fazie szczepienia pierwotnego^{**}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Infanrix hexa</u>: nie spełnienie kryteriów włączenia/wyłączenia (1), przyjęcie zabronionej przez protokół szczepionki (1), szczepienie w terminie innym niż wyznaczony (17), próbka krwi pobrana w terminie innym niż wyznaczony lub jej brak (6), niewłaściwe odśledzenie (1). • <u>Hexacima</u>: nie wypełnienie schematu szczepień (2), szczepienie w terminie innym niż wyznaczony (16), próbka krwi pobrana w terminie innym niż wyznaczony lub jej brak (12), nieważne wyniki serologiczne (1), niewłaściwe odśledzenie (1). <p>Pacjenci nie uwzględnieni w analizie skuteczności (populacja PP) po fazie szczepienia uzupełniającego^{**}:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Infanrix hexa</u>: nie przyjęcie dawki uzupełniającej (1), przyjęcie złej (niewłaściwej) szczepionki (2), próbka krwi pobrana w terminie innym niż wyznaczony (6), nie pobranie próbki krwi (4), nieważne wyniki badania krwi (1). • <u>Hexacima</u>: nie spełnienie kryteriów włączenia/wyłączenia (1), szczepienie w terminie innym niż wyznaczony (1), próbka krwi pobrana w terminie innym niż wyznaczony (2), nie pobranie próbki krwi (3), nieważne wyniki badania krwi (2), niewłaściwe odśledzenie (1), niepoprawne przetworzenie próbki krwi (1).

Ocena wiarygodności	JADAD	3/5 pkt.
	Cochrane Collaboration	<ul style="list-style-type: none">• Niskie ryzyko wystąpienia błędu selekcji (niejasne w przypadku utajenia reguły alokacji);• Wysokie ryzyko błędu wykonania;• Niskie ryzyko błędu detekcji;• Niskie ryzyko wystąpienia błędu utraty;• Niskie ryzyko błędu raportowania;• Niskie ryzyko wystąpienia innych błędów.

*Nie analizowane w raporcie (nie dotyczy przedmiotu niniejszej analizy); **mógł występować więcej niż 1 powód wykluczenia

Celem badania było *Prymula 2018* bezpośrednie porównanie immunogenności oraz bezpieczeństwa stosowania dwóch szczepionek sześciowalentnych: DTPa-HBV-IPV/Hib (*Infanrix hexa*) vs DTaP-IPV-HB-PRP-T (*Hexacima*), podawanych w koadministracji ze szczepionkami przeciwko: pneumokokom (PCV13; *Prevenar 13*) oraz rotawirusom (*RotaTeq*).

Włączone do analizy badanie jest opublikowaną, wielośrodkową (40 ośrodków rozmieszczonych na terenie Niemiec i Czech), randomizowaną próbą kliniczną przeprowadzoną w schemacie grup równoległych (podtyp IIA) zaprojektowaną w metodyce typu *non-inferiority*, czyli umożliwiającej wykazanie, że szczepionka *Hexacima* jest nie gorsza niż *Infanrix hexa* w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej. Margines nie mniejszej skuteczności w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej (współczynnika seroprotekcji w przypadku antygenu HBs, Hib oraz wskaźnika serokonwersji w przypadku antygenu krztuśca) dla wykazania różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 10% (dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności ma wynosić powyżej -10%).

W analizowanym badaniu *Prymula 2018* zastosowano randomizację blokową, przeprowadzoną w stosunku 1:1. Nie zostały jednak przedstawione informacje dotyczące utajenia kodu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w ww. badaniach mogą być nieznacznie przeszacowane. Analizowana próba kliniczna (*Prymula 2018*) jest badaniem, w którym zastosowano pojedyncze zaślepienie (*single-blind*). Procedura dotycząca rodzaju interwencji (*Infanrix hexa* vs *Hexacima*) wdrożonej u poszczególnych uczestników była utrzymywana w tajemnicy przed osobami oceniającymi/ analizującymi (*observer-blind*).

Autorzy badania dołączyli opis kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami. Należy podkreślić, iż zakładana wielkość próby została osiągnięta, a zatem badania zostały zaprojektowane poprawnie.

W przypadku oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa analiza ITT nie została zachowana. Wyniki dotyczące immunogenności przedstawiono dla populacji PP (ang. *per protocol analysis*), a wyniki dotyczące bezpieczeństwa dla populacji SAP (ang. *safety analysis population*). Populacja PP obejmowała dzieci poddane randomizacji, które ukończyły pełny cykl szczepienia (tj. pierwotnego i/lub uzupełniającego) i wobec, których nie stwierdzono odstępstw od protokołu badania. Populacja SAP obejmowała wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę szczepienia pierwotnego i przyjęły szczepienie uzupełniające (*booster*).

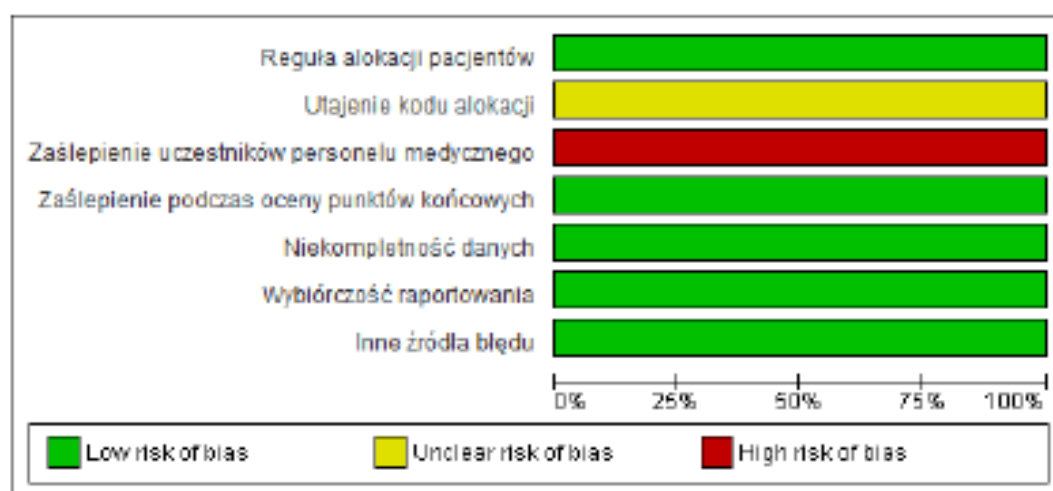
W analizowanym eksperymencie podano informacje na temat utraty dzieci z badania. Odsetki wystąpienia rezygnacji były porównywalne w obu grupach.

Zgodnie z wynikiem oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMiT w skali Jadad, badanie *Prymula 2018* jest wiarygodnym źródłem danych na temat efektywności klinicznej (immunogenności i bezpieczeństwa) ocenianych szczepionek (3 punkty na 5 możliwych – dobrze opisana i prawidłowo przeprowadzona randomizacja, dostępna informacja o utracie pacjentów z badania, obniżona punktacja wyłącznie z powodu braku podwójnego maskowania próby).

Na poniższych wykresach przedstawiona została dodatkowa analiza wiarygodności włączonego badania podstawie kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011*.



Wykres 25 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (Prymula 2018)



Wykres 26 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Prymula 2018)

Potencjalnym źródłem błędów (ang. *performance bias*) opisywanego badania jest niezastosowanie podwójnego zaślepienia (*double-blind*). Należy jednak zauważyć, iż procedura dotycząca rodzaju interwencji była utrzymywana w tajemnicy przed osobami oceniającym/ analizującymi (*observer-blind*), czyli zachowano zaślepienie podczas oceny punktów końcowych (niskie ryzyko błędów detekcji). Za potencjalne źródło wypaczeń uznano także brak informacji o ujawnieniu kodu alokacji.

7.3. Populacja

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badania *Prymula 2018* porównującego szczepionki *Infranrix hexa* vs *Hexacima*. Prezentowane dane dotyczą fazy szczepienia pierwotnego oraz fazy szczepienia uzupełniającego (*booster*).

Tabela 72 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania (*Prymula 2018*)

<i>Prymula 2018</i>	
Faza szczepienia pierwotnego	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zdrowe dzieci od 55 do 75 dnia życia, urodzone w terminie (≥37 tygodnia ciąży), o wadze ≥2,5 kg; ▪ Pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Udział (w okresie ostatnich 4 tygodni przez przyjęciem pierwszej dawki szczepionki) lub planowanie udziału w innym badaniu klinicznym; ▪ Otrzymanie innej szczepionki w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem albo podczas trwania badania (za wyjątkiem rutynowych szczepień podawanych zgodnie z krajowymi kalendarzami szczepień, w tym poza szczepionkami przeciw grypie); ▪ Przyjęcie wcześniejszego szczepienia przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi (tj. DTP), wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, zakażeniom wirusem polio, <i>Haemophilus influenzae</i> typ b, pneumokokom, rotawirusom lub historia ww. chorób w wywiadzie; ▪ Przyjmowanie preparatów krwiopochodnych od chwili narodzin; ▪ Dzieci lub dzieci urodzone przez matki z HIV lub WZW typu C; ▪ Przyjmowanie jakichkolwiek leków immunosupresyjnych; ▪ Znana nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki; ▪ Zaburzenia krwawienia w okresie 3 tyg. przed włączeniem do badania z przeciwwskazaniem do podawania iniekcji domięśniowych; ▪ Padaczka; ▪ Gorączka lub poważna choroba.
Faza szczepienia uzupełniającego	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przebycie szczepienia pierwotnego (3 pełne dawki) w obowiązującym schemacie badania.
Kryteria wykluczenia (faza szczepienia uzupełniającego)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Przyjęcie innej szczepionki (nieobjętej badaniem) w ciągu 2 tygodni przed szczepionką przypominającą (<i>booster</i>) lub planowane szczepienie inną szczepionką (niż analizowane w niniejszym badaniu) w ciągu 4 tyg. po przyjęciu dawki przypominającej; ▪ Przeciwwskazania do przyjęcia szczepionki przeciw krztuścowi na podstawie oceny odczynów poszczepiennych: encefalopatii, temperatury ≥40°C, epizody hipotoniczno-hiporeaktywne, ▪ Ciągły, trudny do uspokojenia (nieudający się uspokoić) płacz, napady drgawkowe (konwulsje) bez obecności gorączki.

Przed rozpoczęciem badań klinicznych od rodziców lub opiekunów dzieci uzyskano pisemną zgodę na udział ich dzieci w badaniu. Autorzy badania nie przedstawili charakterystyk demograficznych dzieci włączonych do badania. Zostały jedynie zamieszczone informacje, iż nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Ponadto podkreślono, iż prawie wszystkie dzieci uczestniczące w badaniu były rasy kaukaskiej, za wyjątkiem 9 uczestników (4 rasy azjatyckiej, 4 rasy czarnej / afroamerykańskiej oraz 5 mieszanego pochodzenia).

7.4. Interwencja

Opis ocenianej interwencji we włączonym badaniu *Prymula 2018* przedstawiono w tabeli. Analizowane szczepionki w badaniach nie różniły się składem substancji czynnych oraz ilością antygenów. Szczegółowy opis składu szczepionek zamieszczono w załączniku. 20.5

Tabela 73 Charakterystyka interwencji (*Prymula 2018*)

Interwencja	Dawkowanie (czas podawania)	Okres obserwacji	
Szczepienie pierwotne			
Infanrix hexa	Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib); GlaxoSmithKline Biologicals [^] ; Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w prawe udo.	3 dawki (2, 3, 4 msc życia)	1 miesiąc (5 msc życia) po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego (immunogenność)
	Prevenar 13 (PCV13); Pfizer, Incorporated) [^] ; Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w lewe udo.	3 dawki (2, 3, 4 msc życia)	
	RotaTeq (RV5); Merck Sharp & Dohme Corporation [^] ; Sposób podania: doustnie.	3 dawki (2, 3, 4 msc życia)	
Hexacima	Hexacima (lub inna nazwa szczepionki w zależności od kraju: Hexyon, Hexaxim) (DTaP-IPV-HB-PRP-T; Sanofi Pasteur) [^] ; Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w prawe udo.	3 dawki (2, 3, 4 msc życia)	1 miesiąc (5 msc życia) po przyjęciu dawki uzupełniającej (immunogenność)
	Prevenar 13 (PCV13); Pfizer, Incorporated) [^] ; Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w lewe udo.	3 dawki (2, 3, 4 msc życia)	
	RotaTeq (RV5); Merck Sharp & Dohme Corporation [^] ; Sposób podania: doustnie.	3 dawki (2, 3, 4 msc życia)	
Szczepienie uzupełniające			
Infanrix hexa	Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib); GlaxoSmithKline Biologicals [^] ; Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w prawe udo.	1 dawka (w 11 - 15 msc życia)	1 miesiąc po przyjęciu dawki uzupełniającej (immunogenność)
	Prevenar 13 (PCV13); Pfizer, Incorporated) [^] ; Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w lewe udo.	1 dawka (w 11 - 15 msc życia)	
Hexacima	Hexacima (lub inna nazwa szczepionki w zależności od kraju: Hexyon, Hexaxim) (DTaP-IPV-HB-PRP-T; Sanofi Pasteur) [^] ; Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w prawe udo.	1 dawka (w 11 - 15 msc życia)	1 miesiąc po przyjęciu dawki uzupełniającej (immunogenność)
	Prevenar 13 (PCV13); Pfizer, Incorporated) [^] ; Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w lewe udo.	1 dawka (w 11 - 15 msc życia)	

[^]Uwzględnione szczepionki były produktami dostępnymi w sprzedaży (produkty dopuszczone do obrotu)

W analizowanym badaniu przedstawiono bezpośrednie porównanie 6-walentnej szczepionki *Infanrix hexa* z 6-walentną szczepionką *Hexacima*. W badaniach zastosowano odpowiedni schemat szczepienia pierwotnego: (3 dawki) zgodny z ChPL dla ocenianych interwencji. Obie szczepionki były podawane w koadministracji z: 13-

walentną szczepionką przeciwko pneumokokom (PCV13) oraz 5-walentną szczepionką przeciwko rotawirusom (RV5).

W ramach fazy szczepienia pierwotnego porównywane szczepionki były podawane w postaci domięśniowych iniekcji, w prawe udo, w 2., 3. oraz 4. miesiącu życia. W tym czasie wszystkie dzieci otrzymywały doustną szczepionkę przeciwko rotawirusom oraz domięśniową iniekcję szczepionką przeciwko pneumokokom w lewe udo. Dzieci w fazie szczepienia uzupełniającego otrzymywały porównywane szczepionki zgodnie z procedurą randomizacji na początku badania – 1 dawka uzupełniająca porównywanych szczepionek w 11-15 miesiącu życia (prawe udo). Dodatkowo, uczestnicy otrzymali w tym czasie również 1 dawkę (lewe udo) szczepionki PCV13.

Autorzy badania wskazują, iż szczepionka Hexacima jest w pełni płynną szczepionką, natomiast szczepionka Infanrix hexa obejmuje dwie komponenty: płynną DTPa-HBV-IPV oraz liofilizowaną w postaci białego proszku PRP-T, która jest rozpuszczana przed iniekcją.

7.5. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych, które przedstawiono w badaniu *Prymula 2018*, gdzie bezpośrednio porównywano szczepionkę Infanrix hexa z Hexacima, podawanych w koadministracji z innymi, stosowanymi w Polsce szczepionkami, tj. przeciwko pneumokokom (PCV13; Prevenar 13) oraz rotawirusom (RV5; RotaTeq).

Tabela 74 Charakterystyka punktów końcowych (*Prymula 2018*)

Parametr	<i>Prymula 2018</i>	Sposób przedstawienia wyników
Skuteczność kliniczna (immunogenność)		
Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji	<p>Szczepienie pierwotne: (3 dawki)</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetki dzieci, u których uzyskano wskaźnik seroprotekcji lub serokonwersji w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki) szczepionką Infanrix hexa lub Hexacima. <p>Szczepienie uzupełniające (booster):</p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetki dzieci, u których uzyskano wskaźnik seroprotekcji lub serokonwersji w okresie 1 msc po szczepieniu uzupełniającym szczepionką Infanrix hexa lub Hexacima. <p>Seroprotekcję, czyli wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał zdefiniowano jako stężenie przeciwciał:</p> <ul style="list-style-type: none"> anty-HBs (≥10 mIU/ml i ≥100 mIU/ml), anty-PRP (≥0,15 µg/ml i ≥1 µg/ml), anty-błonica (≥0,01 IU/ml, ≥0,1 IU/ml, ≥1,0 IU/ml), anty-T (≥0,01 IU/ml, ≥0,1 IU/ml, ≥1,0 IU/ml), anty-polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie ≥ 1:8). <p>Serokonwersją określano co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA oraz stężenie przeciwciał antyPT (≥2 EU/ml, ≥4 EU/ml) i anty-FHA (≥2 EU/ml, ≥4 EU/ml) po zaszczepieniu pierwotnym lub uzupełniającym.</p> <p>Ponadto, w badaniu oceniono immunogenność szczepionek przeciw pneumokokom oraz rotawirusom. Wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał zdefiniowano jako stężenie przeciwciał przeciwno pneumokokom w zakresie poszczególnych serotypów szczepionki PCV13 (≥0,35 µg/mL) 1 msc po podaniu szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego^{^^}</p>	Liczby [^] i odsetki (95% CI). RB/RD (95% CI) [^]

Parametr	Przymuła 2018	Sposób przedstawienia wyników
	Oceniono także wskaźnik seroprotekcji oraz serokonwersji dla stężenia przeciwciał anti-RV (≥ 20 U/ml) 1 msc po podaniu szczepienia pierwotnego oraz 1 miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej. ^{^^}	
Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMT/GMC)	<p><u>Szczepienie pierwotne:</u> (3 dawki)</p> <ul style="list-style-type: none"> Średnie geometryczna stężenia (GMC) lub średnia geometryczna miana przeciwciał (GMC) przed rozpoczęciem szczepień (tylko w przypadku niektórych przeciwciał) oraz w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki) szczepionką Infanrix hexa lub Hexacima. <p><u>Szczepienie uzupełniające:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Średnie geometryczna stężenia (GMC) lub średnia geometryczna miana przeciwciał (GMC) przed rozpoczęciem szczepienia uzupełniającego oraz w okresie 1 msc po szczepieniu uzupełniającym (1 dawka) szczepionką Infanrix hexa lub Hexacima. <p>W badaniu przedstawiono również GMC dla przeciwciał pneumokokowych i rotawirusowych po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym szczepionką Infanrix hexa lub Hexacima (nie uwzględniona w niniejszej analizie).</p>	Średnia geometryczna (95% CI)
Reaktogenność oraz bezpieczeństwo		
Utraty z badania dzieci	Częstość występowania utrat pacjentów z badania ogółem. Wyniki podawano jako liczby pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, zarówno po fazie szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego.	Liczby i odsetki [^] , RR/RD (95% CI) [^]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc, zarówno po fazie szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego, wraz z określeniem związku z zastosowanym szczepieniem (przez badaczy).	Liczby i odsetki pacjentów
Miejscowe oraz ogólne niepożądane odczyny poszczepienne	<p>Częstość występowania miejscowych – <i>injection site</i> (ból, zaczerwienienie, obrzęk, rozległy obrzęk szczepionej kończyny) oraz ogólnych - <i>systemic</i> (gorączka, wymioty, płacz, senność, anoreksja, drażliwość), spodziewanych - <i>solicited</i> (predefiniowanych) oraz niespodziewanych – <i>non-solicited</i> (innych niż predefiniowane) odczynów poszczepiennych na podstawie dzienniczków wypełnianych przez rodziców lub opiekunów. Miejscowe oraz ogólne, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne były rejestrowane przez rodziców/opiekunów (czas trwania, nasilenie) w okresie 7 dni po każdym szczepieniu.</p> <p>Każde dziecko było obserwowane przez 30 minut po szczepieniu celem monitorowania wystąpienia natychmiastowych, niespodziewanych odczynów poszczepiennych.</p> <p>Każde <u>spodziewane zdarzenia</u> (odczyny poszczepienne) zostały sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem. Preferowano pomiar temperatury <i>per rectum</i>.</p> <p>Wszystkie <u>miejscowe niespodziewane</u> zdarzenia zostały również sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem. Natomiast w przypadku <u>nie spodziewanych ogólnych</u> (ang. <i>systemic</i>) zdarzeń związek przyczynowy z otrzymaną szczepionką był analizowany przez badaczy. Niespodziewane zdarzenia niepożądane były rejestrowane przez rodziców/opiekunów w dzienniczkach przez 30 dni po każdym szczepieniu.</p> <p>Wszystkie niepożądane odczyny poszczepienne były kategoryzowane pod kątem intensywności na: łagodne (1. stopnia nasilenia), umiarkowane (2 stopień nasilenia), poważne (3. stopnia nasilenia). W badaniu wyniki</p>	Liczby i odsetki [^] , RR/RD (95% CI) [^]

Parametr	Prymula 2018		Sposób przedstawienia wyników
	przedstawiono bez względu na stopień nasilenia oraz w 3. stopniu nasilenia odczynów poszczepiennych (definicje przedstawiono poniżej). Wyniki podawano jako odsetki pacjentów wraz z 95% przedziałem ufności, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.		
Definicje stopni nasilenia poszczególnych odczynów poszczepiennych			
Prymula 2018	Punkt końcowy	Definicja	
	Ból	1. stopnia	mniejsza reakcja dziecka w momencie dotknięcia kończyny
		2. stopnia	ból wywołujący płacz dziecka pojawiający się w momencie dotknięcia kończyny
		3. stopnia	ból wywołujący płacz dziecka pojawiający się w momencie dotknięcia kończyny i ograniczona ruchomość kończyny
	Zaczerwienienie i obrzęk	1. stopnia	średnica zmiany w miejscu iniekcji >0 do < 25 mm
		2. stopnia	średnica zmiany w miejscu iniekcji ≥25 mm do <50 mm
		3. stopnia	średnica zmiany w miejscu iniekcji ≥50 mm
	Rozległy obrzęk zaszczepionej kończyny automatycznie uznano za 3. stopnia nasilenia		
	Gorączka	1. stopnia	temperatura ciała ≥38,5°C –<38,5°C
		2. stopnia	temperatura ciała >38,5°C –<39,5°C
		3. stopnia	temperatura ciała >39,5°C
	Wymioty	1. stopnia	1 raz dziennie
		2. stopnia	2-5 razy dziennie
		3. stopnia	≥6 razy dziennie (lub wymagających żywienia pozajełtowego)
	Płacz	1. stopnia	płacz trwający <1 godziny dziennie
		2. stopnia	płacz trwający 1-3 godziny dziennie
		3. stopnia	płacz trwający >3 godzin
Senność	1. stopień	senność bardziej nasilona w porównaniu z normalną aktywnością lub mniej zainteresowane otoczeniem	
	2. stopnia	nie interesuje się otoczeniem lub nie obudziła się karmienie / posiłek	
	3. stopnia	śpiące przez większość czasu lub trudne do przebudzenia	
Utrata apetytu	1. stopnia	przyjmowanie mniejszej ilości pokarmów niż zazwyczaj	
	2. stopnia	nie przyjmowanie 1-2 karmień/posiłków dziennie	
	3. stopnia	nie przyjmowanie ≥3 karmień/posiłków dziennie	
Drażliwość	1. stopnia	łatwa do opanowania drażliwość	
	2. stopnia	wymagająca poświęcenia większej niż zwykle uwagi na zachowanie dziecka	
	3. stopnia	trudna do opanowania drażliwość	

^AObliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów niniejszej analizy; ^{AA}Parametry nie będące przedmiotem raportu, a zatem nie uwzględnione w niniejszej analizie; # Dotyczy tylko wyników po fazie szczepienia uzupełniającego

W ocenie skuteczności klinicznej włączonych badań oceniono takie punkty końcowe jak: wskaźnik seroprotekcji/ serokonwersji oraz średnią geometryczną stężenia (GMC) lub miana przeciwciał (GMT). Zarówno seroprotekcja jak i średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana (GMT) swoistych przeciwciał w surowicy znajdują się wśród

surogatów, właściwych do oceny w badaniach klinicznych z użyciem szczepionek, wymienianych przez ekspertów EMA.

Analiza bezpieczeństwa zawiera ocenę takich punktów końcowych jak: ciężkie zdarzenia niepożądane, utraty dzieci z badania ogółem, miejscowe/ogólne odczyny poszczepienne (z podziałem na spodziewane i niespodziewane). W przypadku oceny analizowanych odczynów poszczepiennych określono związek przyczynowy z analizowaną szczepionką.

Zastosowany w badaniach czas obserwacji wydaje się być słuszny i wystarczający do przedstawienia immunogenności (1 miesiąc po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego lub uzupełniającego) oraz profilu bezpieczeństwa (do 1 miesiąca po przyjęciu szczepienia pierwotnego/uzupełniającego).

W tabeli poniżej przedstawiono przepływ pacjentów we włączonych badaniach wraz z określeniem populacji uwzględnione w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 75 Przepływ pacjentów w badaniu (*Prymula 2018*)

Faza szczepienia	Przepływ pacjentów w badaniu	Infanrix hexa	Hexacima
Liczba pacjentów, poddanych randomizacji (ITT), N=529 pts		263	266
Pierwotne	Liczba pacjentów uwzględniona w populacji PP 1 [^] (immunogenność), n (%)	239 (90,9)	237 (89,1)
	Liczba pacjentów uwzględniona w populacji SAS 1 ^{^^} (bezpieczeństwa), n (%)	262 (99,6)	266 (100)
Uzupełniające	Liczba pacjentów uwzględniona w populacji PP 2 [*] (immunogenność), n (%)	218 (82,9)	225 (84,6)
	Liczba pacjentów uwzględniona w populacji SAS 2 ^{**} (bezpieczeństwa), n (%)	230 (87,5)	234 (88,0)

[^]Populacja *per protocol* (PP 1) – wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy otrzymali 3 dawki szczepionki w ramach szczepienia pierwotnego oraz wobec, których nie stwierdzono odstępstw od protokołu badania; ^{^^}Populacja *safety analysis set* (SAS 1) – wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę szczepionki w ramach szczepienia pierwotnego; PP 2 - wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy otrzymali 3 dawki szczepionki w ramach szczepienia pierwotnego, dawkę uzupełniającą oraz wobec, których nie stwierdzono odstępstw od protokołu badania ^{**}SAS 2 - wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy przyjęli szczepienie pierwotne (3 dawki) i dawkę szczepienia uzupełniającego

7.6. Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną w badaniu *Prymula 2018* oceniano na podstawie przeprowadzonych badań serologicznych. W ocenie szczepienia pierwotnego próbki krwi pobierano od dzieci przed pierwszą dawką szczepienia (w 2. miesiącu życia; 5 ml) i miesiąc po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia (w 5. miesiącu życia; 5 ml) celem oceny porównywanych szczepionek (w tym PCV13 i RV5). W fazie szczepienia uzupełniającego próbki krwi pobierano przed dawką przypominającą (5 ml) oraz po jej przyjęciu (celem oceny porównywanych szczepionek oraz szczepionki PCV13). Analiza serologiczna przeprowadzona była przez laboratorium *the Sponsor's Global Clinical Immunology* (GCI; *Swiftwater*, USA) lub w kwalifikowanych laboratoriach kontraktowych zatwierdzonych przez GCI.

Analiza wyników dotyczy obu faz szczepienia, tj. pierwotnego i uzupełniającego.

Tabela poniżej zawiera poziomy analizowanych przeciwciał zapewniających seroprotekcję (ang. *cut-off*) wraz z podaniem testu służącego do jego oceny.

Tabela 76 Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/serokonwersję (Prymula 2018)

Rodzaj przeciwciał		Prymula 2018
anty-błonica	Metoda oceny	Test neutralizacji
	Poziom przeciwciał	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,01$ IU/ml ▪ $\geq 0,1$ IU/ml ▪ $\geq 1,0$ IU/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja
anty-PRP	Metoda oceny	Test radioimmunologiczny (RIA)
	Poziom przeciwciał	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,15$ μg/ml ▪ ≥ 1 μg/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja
anty-HBs	Metoda oceny	VITROS ECI / ECIQ (chemiluminescencyjny (komercyjny) test do badania stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko HBs)
	Poziom przeciwciał	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 10 mIU/ml ▪ ≥ 100 mIU/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja
anty-tężec	Metoda oceny	Test immunoenzymatyczny (ELISA)
	Poziom przeciwciał	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,01$ IU/ml ▪ $\geq 0,1$ IU/ml ▪ $\geq 1,0$ IU/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja
anty-polio typ 1, 2, 3	Metoda oceny	Test neutralizacji
	Poziom przeciwciał	▪ rozcieńczenie $\geq 1:8$ (≥ 8 1/dil)
	Status serologiczny	Seroprotekcja
anty-PT oraz anty-FHA	Metoda oceny	Testy immunoenzymatyczne (ELISA)
	Poziom przeciwciał	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał po szczepieniu ▪ ≥ 2 EU /ml ▪ ≥ 4 EU /ml
	Status serologiczny	Serokonwersja
anty-RV oraz anty-PCV13	Metoda oceny	Test immunoenzymatyczny (ELISA)
	Poziom przeciwciał	anty-RV ≥ 20 U/ml; anty-PCV13 $\geq 0,35$ μ g/ml

Wyniki dotyczące szczepienia pierwotnego i uzupełniającego przedstawiono dla populacji *per-protocol*, która obejmowała dzieci poddane randomizacji, które ukończyły pełny cykl szczepienia pierwotnego (PP 1) lub uzupełniającego (PP 2) oraz wobec, których nie stwierdzono odstępstw od protokołu badania.

7.6.1. Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji)

W poniższej tabeli przedstawiono dane pochodzące z badania *Prymula 2018* dotyczące częstości wystąpienia wskaźnika seroprotekcji i serokonwersji w okresie obserwacji wynoszącej 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym (tj. podaniu trzech dawek) oraz 1 miesiąc po szczepieniu uzupełniającym (1 dawka).

We włączonym badaniu analizowano seroprotekcje (wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał) zdefiniowaną jako stężenie przeciwciał:

- anty-HBs ≥ 10 mIU/ml i ≥ 100 mIU/ml;
- anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ i ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$;
- anty-błonica $\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml; $\geq 1,0$ IU/ml;
- anty-T $\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml; $\geq 1,0$ IU/ml;
- anty-polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie $\geq 1:8$);

oraz serokonwersja określano co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA oraz jako stężenia przeciwciał anty-PT i anty-FHA ≥ 2 EU/ml, ≥ 4 EU/ml.

Zgodnie ze statystyką raportu przedstawioną w metodyce niniejszego dokumentu (rozdział 2.7) w przypadku, gdy zdarzenia w jednej z porównywanych grup wystąpiło u wszystkich pacjentów (lub nie wystąpiło wcale) obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. *Peto odds ratio*) oraz nie liczone pozostałych parametrów EBM.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 77 Analiza skuteczności klinicznej: wskaźnik seroprotekcji lub serokonwersji 1 msc po cyklu szczepienia pierwotnego oraz 1 msc po podaniu dawki uzupełniającej (Prymula 2018); populacja PP (per protocol)

Punkt końcowy (rodzaj przeciwciał)	Infanrix hexa		Hexacima		RR/OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT ¹ /NNH ² (95% CI)	GRADE	
	N/n* (%)	(95% CI)	N/n* (%)	(95% CI)					
Wskaźnik seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepienie 1 msc po cyklu szczepienia pierwotnego									
anty-HBs	≥10 mIU/ml	239/236 (98,7)	(96,3; 99,7)	237/227 (95,7)	(92,7; 97,9)	1,03 (1,00; 1,06)	0,03 (0,00; 0,06)	34 (17; ∞) ¹	Wysoka
	≥100 mIU/ml	239/207 (86,6)	(81,5; 90,7)	237/170 (71,9)	(65,6; 77,6)	1,21 (1,10; 1,33)	0,15 (0,08; 0,22)	7 (5; 13) ¹	Wysoka
anty-błonica	≥0,01 IU/ml	239/239 (100,0)	(98,3; 100)	237/237 (100,0)	(98,3; 100)	-	-	-	Wysoka
	≥0,1 IU/ml	239/139 (58,0)	(51,2; 64,6)	237/146 (61,8)	(55,0; 68,0)	0,94 (0,81; 1,09)	-	-	Wysoka
	≥1,0 IU/ml	239/12 (5,0)	(2,53; 8,81)	237/13 (5,5)	(2,85; 9,33)	0,92 (0,43; 1,96)	-	-	Wysoka
anty-tężec	≥0,01 IU/ml	239/239 (100,0)	(98,4; 100)	237/237 (100,0)	(98,4; 100)	-	-	-	Wysoka
	≥0,1 IU/ml	239/239 (100,0)	(98,4; 100)	237/237 (100,0)	(98,4; 100)	-	-	-	Wysoka
	≥1,0 IU/ml	239/104 (43,5)	(36,9; 50,3)	237/83 (35,0)	(28,8; 41,6)	1,24 (0,99; 1,56)	-	-	Wysoka
anty-polio	typ 1 (≥1:8)	239/239 (100,0)	(98,4; 100)	237/237 (100,0)	(98,3; 100)	-	-	-	Wysoka
	typ 2 (≥1:8)	239/239 (100,0)	(98,4; 100)	237/237 (100,0)	(98,4; 100)	-	-	-	Wysoka
	typ 3 (≥1:8)	239/239 (100,0)	(98,4; 100)	237/237 (100,0)	(98,4; 100)	-	-	-	Wysoka
anty-krztusiec (anty-PT)	4-krotny wzrost	239/217 (90,9)	(86,4; 94,3)	237/214 (90,4)	(85,8; 90,3)	1,01 (0,95; 1,07)	-	-	Wysoka
anty-krztusiec (anty-FHA)	4-krotny wzrost	239/183 (76,4)	(40,4; 81,8)	237/211 (89,2)	(84,4; 92,9)	0,86 (0,79; 0,93)	-0,12 (-0,19; -0,06)	9 (6; 17) ²	Wysoka
anty-PRP	≥0,15 µg/ml	239/206 (86,3)	(81,1; 90,5)	237/216 (91,1)	(86,5; 94,5)	0,95 (0,89; 1,01)	-	-	Wysoka
	≥1,0 µg/ml	239/89 (37,2)	(30,9; 43,8)	237/140 (58,9)	(52,2; 65,4)	0,63 (0,52; 0,77)	-0,22 (-0,31; -0,13)	5 (4; 8) ²	Wysoka
Wskaźnik seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepienie 1 msc po podaniu dawki uzupełniającej									

Punkt końcowy (rodzaj przeciwciał)	Infanrix hexa		Hexacima		RB/OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT ¹ /NNH ² (95% CI)	GRADE	
	N/n* (%)	(95% CI)	N/n* (%)	(95% CI)					
anty-HBs	≥10 mIU/ml	218/218 (100)	(98,3; 100)	225/224 (99,6)	(97,5; 100)	7,16 (0,14; 361,15)±	-	-	Wysoka
	≥100 mIU/ml	218/214 (98,1)	(95,3; 99,5)	225/212 (94,2)	(90,3; 96,9)	1,04 (1,00; 1,08)	0,04 (0,00; 0,07)	25 (15; ∞) ¹	Wysoka
anty-błonica	≥0,01 IU/ml	218/218 (100,0)	(98,1; 100)	225/ 225 (100,0)	(98,1; 100)	-	-	-	Wysoka
	≥0,1 IU/ml	218/218 (100,0)	(98,1; 100)	225/ 225 (100,0)	(98,1; 100)	-	-	-	Wysoka
	≥1 IU/ml	218/205 (93,9)	(89,6; 96,8)	225/212 (94,2)	(89,9; 97,1)	1,00 (0,95; 1,05)	-	-	Wysoka
anty-tężec	≥0,01 IU/ml	218/218 (100,0)	(98,3; 100)	225/225 (100,0)	(98,3; 100)	-	-	-	Wysoka
	≥0,1 IU/ml	218/218 (100,0)	(98,3; 100)	225/225 (100,0)	(98,3; 100)	-	-	-	Wysoka
	≥1,0 IU/ml	218/209 (95,7)	(92,0; 98,0)	225/218 (96,7)	(93,3; 98,7)	0,99 (0,95; 1,03)	-	-	Wysoka
anty-polio	typ 1 (≥1:8)	218/218 (100,0)	(98,2; 100)	225/224 (99,5)	(97,2; 100)	7,16 (0,14; 361,15)±	-	-	Wysoka
	typ 2 (≥1:8)	218/218 (100,0)	(98,2; 100)	225/225 (100)	(98,2; 100)	-	-	-	Wysoka
	typ 3 (≥1:8)	218/218 (100,0)	(98,2; 100)	225/225 (100)	(98,2; 100)	-	-	-	Wysoka
anty-krztusiec (anty-PT)	4-krotny wzrost	218/174 (79,6)	(73,4; 84,9)	225/177 (78,8)	(72,5; 84,2)	1,01 (0,92; 1,12)	-	-	Wysoka
anty-krztusiec (anty-FHA)	4-krotny wzrost	218/176 (80,7)	74,6; 85,9)	225/136 (60,4)	(53,5; 67,0)	1,34 (1,18; 1,51)	0,20 (0,12; 0,29)	5 (4; 9)	Wysoka
anty-PRP	≥0,15 µg/ml	218/217 (99,5)	(97,4; 100)	225/ 225 (100,0)	(98,2; 100)	0,13 (0,00; 6,61)±	-	-	Wysoka
	≥1,0 µg/ml	218/208 (95,3)	(91,5; 97,7)	225/217 (96,6)	(93,2; 98,6)	0,99 (0,95; 1,03)	-	-	Wysoka

* Obliczone na podstawie dostępnych danych; ±W sytuacji, gdy w jednej z porównywanych grup, zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów (100%), obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. Peto odds ratio)

Zarówno wskaźnik seroprotekcji, jak i serokonwersji, w porównywanych grupach osiągnęły wysoki poziom.

Po pełnym cyklu szczepienia pierwotnego uzyskano całkowity ochronny poziom (100%) antygenów dla błonicy ($\geq 0,01$ IU/ml), tężca ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml) oraz polio (wszystkie typy) dla obu analizowanych szczepionek.

Z kolei po szczepieniu uzupełniającym uzyskano całkowity ochronny poziom antygenów dla błonicy ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml), tężca ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml) oraz polio typ 2 i 3 dla obu analizowanych szczepionek. Ponadto pełny ochronny poziom antygenów w grupie dzieci otrzymujących ocenianą szczepionkę uzyskano także dla HBs (≥ 10 mIU/ml) oraz polio typ 1.

Ochronny poziom dla antygenu HBs z poziomem przeciwciał wynoszącym ≥ 10 mIU/ml oraz ≥ 100 mIU/ml, 1 msc po cyklu szczepień pierwotnych występował istotnie częściej u dzieci w grupie *Infanrix hexa*, niż w grupie kontrolnej. Obliczone korzyści względne wynoszą odpowiednio: 1,03 (95% CI: 1,00, 1,06) dla poziomu ≥ 10 mIU/ml oraz 1,21 (95% CI 1,10, 1,33) dla poziomu ≥ 100 mIU/ml co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na szczepienie w grupie *Infanrix hexa* dla antygenu HBs jest 1,03 oraz 1,21 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie *Hexacima*. Oszacowane wartości NNT wynoszą odpowiednio 34 (95% CI: 17; ∞) oraz 7 (95% CI: 5; 13). Jedynie wskaźnik seroprotekcji dla antygenu HBs z poziomem przeciwciał ≥ 100 mIU/ml wskazuje na istotność kliniczną obserwowanej różnicy.

W przypadku poziomu ochronnego antygenu krztuśca anty-FHA po szczepieniu uzupełniającym również odnotowano znamienne statystycznie wyższą odpowiedź na szczepienie w grupie *Infanrix hexa* (80,7%), w porównaniu do grupy kontrolnej (60,4%). Obliczone parametry EBM (RB, RD, NNT) i wynoszą: RB (95% CI)=1,34 (1,18, 1,51) i NNT=5 (4; 9), a zatem wykazują znamienność statystyczną i kliniczną na korzyść ocenianej interwencji. Ponadto, wyniki dla poziomu ochronnego dla antygenu HBs (≥ 100 mIU/ml) po szczepieniu uzupełniającym był na pograniczu istotności statystycznej, wskazując na wyższą seroprotekcję w grupie *Infanrix hexa* (98,1%), niż w grupie *Hexacima* (94,2%). Obliczony parametr korzyści względnej wynosi 1,04 (95% CI: 1,00; 1,08) i jest na korzyść ocenianej interwencji.

Natomiast, wyższe wskaźniki seroprotekcji dla antygenu anty-PRP ($\geq 0,1$ μ g/ml) oraz krztuśca (anty-FHA) po 3 dawkach szczepienia pierwotnego uzyskano w grupie komparatora. Obliczone ryzyka względne wynoszą odpowiednio 0,86 (95% CI: 0,79; ,93) dla anty-FHA oraz 0,63 (95% CI: 0,52; 0,77) dla anty-PRP ($\geq 1,0$ μ g/ml), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia omawianych punktów końcowych jest odpowiednio 86% i 63% mniejsze w grupie *Infanrix hexa*, niż w grupie *Hexacima*. Obliczone parametry NNH wynoszą odpowiednio 9 (95% CI: 6; 17) dla anty-FHA oraz 5 (95% CI: 4; 8) dla anty-PRP.

W przypadku pozostałych parametrów dotyczących wystąpienia w analizowanych grupach dzieci immunogenności nie uzyskano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania *Prymula 2018* dla oceny odpowiedzi immunologicznej po cyklu 3 dawek w ramach szczepienia pierwotnego. Celem niniejszej oceny była odpowiedź na postawione przez autorów pytanie zakresie postawionej hipotezy *non-inferiority*.

Tabela 78 Analiza skuteczności klinicznej: odpowiedź immunologiczna: analiza *non-inferiority*^A; Hexacima vs Infanrix hexa (Prymula 2018)

Punkt końcowy	Hexacima [N=237]		Infanrix hexa [N=239]		% różnica (95% CI)	Wielkość margin	Spełnienie hipotezy	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)				
Wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji 1 msc po cyklu szczepienia pierwotnego								
anty-HBs (≥0,10 mIU/ml)	95,7	(92,7; 97,9)	98,7	(96,3; 99,7)	-3,0 (-6,59; 0,11)	-10	TAK	
anty-PRP (≥0,15 µg/ml)	98,3	(95,6; 99,5)	97,8	(95,0; 99,3)	0,4 (-2,51; 3,44)	-10	TAK	
anty-krztusiec:	anty-PT*	99,1	(96,9; 99,9)	94,8	(91,0; 97,3)	4,4 (1,23; 8,12)	-10	TAK
	anty-FHA*	91,1	(86,5; 94,5)	86,3	(81,1; 90,5)	4,8 (-1,12; 10,74)	-10	TAK
Ocena GRADE	Wysoka							

^AWyniki przedstawione przez autorów badania Prymula 2018

Zgodnie z założeniami autorów badania hipoteza *non-inferiority* została spełniona dla wszystkich zakładanych antygenów (tj. anty-HBs ≥0,10 mIU/ml, anty-PRP ≥0,15 µg/ml, anty-PT, anty-FHA), gdyż górna granica przedziału ufności nie została przekroczona (nie jest większa niż wielkość *margin* wynosząca 10%). A zatem, szczepionka Hexacima jest nie gorsza, niż Infanrix hexa w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej tj. w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji dla antygenu HBs, Hib (anty-PRP) oraz wskaźnika serokonwersji dla anty-krztusiec (anty-FHA oraz anty-PT) uzyskanego w 1 msc po podaniu trzech dawek porównywanych szczepionek (po szczepieniu pierwotnym).

7.6.1. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)

Dane z włączonego badania (Prymula 2018) dotyczące oceny średniego geometrycznego stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT) zostały zamieszczone w poniższej tabeli. Wyniki przedstawiono w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc po przyjęciu szczepienia pierwotnego oraz 1 miesiąc po przyjęciu szczepienia uzupełniającego dla populacji PP. Miara rozrzutu analizowanych parametrów wyrażono w postaci 95% przedziału ufności.

Tabela 79. Średnia geometryczna stężenia (GMC¹) lub miana (GMT²) przeciwciał skierowanych przeciw antygenom szczepionek Infanrix hexa vs Hexacima (Prymula 2018)

Punkt końcowy	Średnia geometryczna (95% CI)				GRADE
	Szczepienie pierwotne (3 dawki)		Szczepienie uzupełniające (1 dawka)		
	Infanrix hexa (N=239)	Hexacima (N=237)	Infanrix hexa (N=218)	Hexacima (N=225)	
anty-HBs, mIU/ml	382 (324; 450)	207 (170; 253)	4642 (3837; 5616)	2140 (1707; 2683)	Wysoka ¹
anty-błonicy, IU/ml	0,148 (0,130; 0,169)	0,163 (0,142; 0,187)	4,10 (3,52; 4,78)	6,08 (5,08; 7,27)	Wysoka ¹
anty-tężec, IU/ml	0,874 (0,791; 0,965)	0,759 (0,689; 0,836)	3,78 (3,39; 4,21)	4,32 (3,82; 4,88)	Wysoka ¹

Punkt końcowy	Średnia geometryczna (95% CI)				GRADE	
	Szczepienie pierwotne (3 dawki)		Szczepienie uzupełniające (1 dawka)			
	Infanrix hexa (N=239)	Hexacima (N=237)	Infanrix hexa (N=218)	Hexacima (N=225)		
anty-polio	typ 1 (1/dil)	268 (226; 317)	113 (96,7; 133)	2696 (2283; 3184)	1070 (880; 1302)	Wysoka ²
	typ 2 (1/dil)	365 (305; 437)	191 (163; 225)	2887 (2449; 3403)	1858 (1576; 2192)	Wysoka ²
	typ 3 (1/dil)	662 (552; 793)	302 (261; 351)	3902 (3265; 4662)	2301 (1924; 2752)	Wysoka ²
anty-krztusiec	anty-PT (EU/ml)	131 (121; 141)	116 (108; 124)	158 (144; 173)	112 (102; 122)	Wysoka ¹
	anty-FHA (EU/ml)	84,3 (78,0; 91,0)	141 (131; 151)	173 (158; 189)	172 (158; 187)	Wysoka ¹
	anty-PRP, µg/ml	0,600 (0,505; 0,713)	1,19 (0,978; 1,45)	16,5 (13,6; 19,8)	28,8 (23,6; 35,1)	Wysoka ¹

GMC: średnia geometryczna stężenia przeciwciał (ang. *geometric mean antibody concentration*); GMT: średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. *geometric mean titer*); ¹ –wynik w postaci GMC; ² wynik w postaci GMT.

Zgodnie z danymi przedstawionymi powyżej, wartości GMC/GMT dla większości antygenów były zbliżone pomiędzy ocenianymi szczepionkami. Po zastosowaniu ocenianej interwencji odnotowano znacznie wyższe wartości (GMC) stężenia przeciwciał dla anty-HBs. Natomiast w grupie komparatora uzyskano wyższe wartości GMC dla antygeny anty-PRP.

7.7. Bezpieczeństwo

We włączonym, randomizowanym badaniu klinicznym *Prymula 2018*, w którym bezpośrednio porównywano sześciowalentną szczepionkę *Infanrix hexa* z sześciowalentną szczepionką *Hexacima* (wraz z koadministracją PCV13 i RV5) analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- Zgony;
- Utraty dzieci z badania ogółem;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAEs);
- Natychmiastowe odczyny poszczepienne (tj. zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie 30 minut po szczepieniu);
- Miejscowe (ang. *injection site*) odczyny poszczepienne tj. ból, zaczerwienienie, obrzęk oraz rozległy obrzęk szczepionej kończyny (dotyczy tylko fazy *booster*);
- Ogólne (ang. *systemic*) odczyny poszczepienne tj.: gorączka, wymioty, płacz, senność, anoreksja, drażliwość;
- Spodziewane (ang. *solicited*) tj. predefiniowane zdarzenia niepożądane;
- Niespodziewane (ang. *non-solicited*) zdarzenia niepożądane.

Wszystkie niepożądane odczyny poszczepienne były kategoryzowane pod kątem intensywności na: łagodne (1. stopnia nasilenia), umiarkowane (2. stopnia nasilenia), poważne (3. stopnia nasilenia). W przypadku oceny analizowanych odczynów poszczepiennych określono związek przyczynowy z analizowaną szczepionką.

Dla analizowanych zdarzeń niepożądanych (tzw. odczynów poszczepiennych) określono zakresy czasowe, w których zostały raportowane:

- Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne: do 7 dni po iniekcji;
- Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne: do 30 dni po iniekcji;
- Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne: 1 msc po podaniu ostatniej dawki w ramach szczepienia pierwotnego oraz 1 miesiąc po podaniu dawki przypominającej;
- Natychmiastowe odczyny poszczepienne: w czasie 30 minut po szczepieniu.

Według *Cochrane Handbook* terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie, czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane (w rozumieniu niepożądany odczyn poszczepienny) z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane (*'reaction'*).

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji *safety set analysis*, czyli populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę szczepionki – w przypadku szczepienia pierwotnego oraz wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy przyjęli szczepienie pierwotne (3 dawki) i dawkę szczepienia uzupełniającego.

Analiza ITT nie została zachowana w ocenie punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa (za wyjątkiem utraty dzieci z badania ogółem). W badaniu nie analizowano danych dotyczących częstości wystąpienia zgonów.

7.7.1. Utrata pacjentów z badania

W próbie klinicznej *Prymula 2018* analizowano częstość wystąpienia utraty dzieci z badania ogółem. Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 80 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata dzieci z badania ogółem; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Prymula 2018*)

Badanie	N/n* (%*)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>				
Utrata dzieci z badania ogółem - szczepienie pierwotne						
<i>Prymula 2018</i>	263/1 (0,4)	266/2 (0,8)	0,51 (0,05; 5,54)	-	-	Wysoka
Utrata dzieci z badania ogółem (na koniec badania)						
<i>Prymula 2018</i>	263/33 (12,5)	266/32 (12,0)	1,04 (0,66; 1,64)	-	-	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczona na podstawie dostępnych danych częstość rezygnacji dzieci z badania była zbliżona w obu grupach (*Infanrix hexa* vs *Hexacima*), zarówno po fazie szczepienia pierwotnego (0,4% vs 0,8%), jak i po fazie szczepienia uzupełniającego (12,5% vs 12%). Wskazane powyżej wartości zostały obliczone przez autorów niniejszego raportu. Wyniki przedstawiono na populację ITT.

Autorzy badania wskazali, że nie odnotowano wystąpienia utrat dzieci z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Wśród powodów rezygnacji dzieci wymieniane są: nie stosowanie się do zaleceń protokołu badania (1 dziecko z grupy Hexacima) oraz wycofanie zgody (1 dziecko w grupie *Infanrix hexa*).

W zakresie ocenianych parametrów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami (obliczone parametry RR zawierały w swoim przedziale wartość 1, świadcząc o brak istotności statystycznie uzyskanych wyników).

W badaniu podano również informacje dotyczące liczby dzieci wraz z powodami, którzy nie zostali uwzględnieni w analizie skuteczności (populacja PP), zarówno po fazie szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego (dane na ten temat przedstawiono w Tabeli 71).

7.7.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W badaniu *Prymula 2018* przedstawiono wyniki dotyczące wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, tzn. ciężkich odczynów poszczepiennych (SAEs). Autorzy badania przedstawili również związek ocenianych SAEs z zastosowanym szczepieniem. Wyniki przedstawiono zarówno dla fazy szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego.

Tabela 81 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie odczyny poszczepienne (SAEs); *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012*)

Badanie	Okres obserwacji	N/n (%*)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
		<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>				
Ciężkie odczyny poszczepienne – po szczepieniu pierwotnym							
<i>Prymula 2018</i>	1 msc po szczepieniu pierwotnym	262/9 (3,4)	266/12 (4,5)	0,76 (0,33; 1,78)	-	-	Wysoka
Ciężkie odczyny poszczepienne – po szczepieniu uzupełniającym							
<i>Prymula 2018</i>	1 msc po szczepieniu uzupełniającym	230/3 (1,3)	234/2 (0,9)	1,53 (0,26; 9,05)	-	-	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

W czasie fazy szczepienia pierwotnego, ciężkie odczyny poszczepienne zaobserwowano u 9 dzieci otrzymujących ocenianą szczepionkę (10 SAEs) oraz u 12 dzieci z grupy *Hexacima* (12 SAEs).

Wśród obserwowanych SAEs u jednego dziecka z grupy *Hexacima* wystąpiły drgawki (konwulsje) mające miejsce 10 dni po przyjęciu 2 dawki szczepionki *Hexacima*, PCV13 i RV5. W opinii badaczy SAEs było związane z zastosowaniem szczepionek: *Hexacima* oraz RV5, ale nie miało związku z zastosowaną szczepionką przeciwko pneumokokom. Dziecko było hospitalizowane i wystąpiły u niego jeszcze kolejne 3 takie ataki w dniu przyjęcia do szpitala oraz 1 epizod 3 dni później. Ocena neurologiczna dziecka była w normie, podobnie jak badanie etiologiczne. Mały pacjent wyzdrowiał po otrzymaniu diazepamem i walproinianem oraz po 4 dniach został wypisany ze szpitala. Dziecko pozostało w badaniu, ale nie otrzymało 3 dawki szczepienia pierwotnego. Około 4 miesięcy później u dziecka wystąpił kolejny epizod drgawek, zakończony hospitalizacją. Ponownie po 4 dniach leczenia diazepamem, fenytoiną sodową i walproinianem dziecko wyzdrowiało. Powyższy epizod konwulsji nie był już jednak związany z zastosowanymi szczepionkami lub procedurami badania.

Po szczepieniu przypominającym ciężkie odczyny poszczepienne odnotowano u 3 uczestników (3 SAEs; 2 dzieci: uraz głowy, 1 dziecko: ostre odmiedniczkowe zapalenie nerek) z grupy ocenianej interwencji oraz u 2 dzieci (2 SAEs) z grupy kontrolnej (odoskrzelowe zapalenie płuc, aspiracja ciała obcego). Żaden z nich nie został uznany za związany ze szczepieniem.

Podsumowując, pomiędzy analizowanymi grupami nie odnotowano różnic znamiennej statystycznie w częstotliwości wystąpienia SAEs po zastosowanym szczepieniu pierwotnym oraz uzupełniającym.

7.7.3. Natychmiastowe odczyny poszczepienne

We włączonym badaniu *Prymula 2018* każde dziecko było obserwowane przez 30 minut po szczepieniu celem monitorowania wystąpienia natychmiastowych zdarzeń niepożądanych (ang. *immediate adverse events*), tj. natychmiastowych odczynów poszczepiennych. Autorzy obu prób klinicznych wskazują, iż nie odnotowano wystąpienia natychmiastowych zdarzeń niepożądanych w analizowanych grupach terapeutycznych.

Tabela 82 Analiza profilu bezpieczeństwa: natychmiastowe odczyny poszczepienne; Infanrix hexa vs Hexacima (*Prymula 2018*)

Badanie	Okres obserwacji	N/n (%*)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
		Infanrix hexa	Hexacima				
Natychmiastowe odczyny poszczepienne – po szczepieniu pierwotnym							
<i>Prymula 2018</i>	30 min. po szczepieniu	262/2 (0,8)	266/5 (1,9)	0,41 (0,08; 2,07)	-	-	Wysoka
Natychmiastowe odczyny poszczepienne – po szczepieniu uzupełniającym							
<i>Prymula 2018</i>	30 min. po szczepieniu	230/0 (0,0)	234/2 (0,9)	0,14 (0,01; 2,20)±	-	-	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ±W sytuacji, gdy w jednej z porównywanych grup, zdarzenie nie wystąpiło, obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. *Peto odds ratio*);

W ramach serii szczepień podstawowych odnotowano nieznacznie niższą częstość wystąpienia natychmiastowych zdarzeń niepożądanych w grupie ocenianej interwencji (0,8%; 2 dzieci: ból brzucha oraz niepokój, oba zdarzenia uznane za związane z chorobą Alzheimera), niż w grupie kontrolnej (1,9%; 5 dzieci: pojedyncze epizody wzdęcia i kandydozy jamy ustnej, które nie zostały uznane za związane ze szczepionką oraz 5 epizodów kaszlu, z czego 2 epizody uznano za związane ze szczepionką Hexacima).

Podczas szczepienia uzupełniającego jedynie w grupie szczepionki Hexacima u 2 dzieci zaobserwowano wystąpienie natychmiastowych niepożądanych odczynów poszczepiennych (0,9%) - kandydoza (niezwiązana z zastosowaniem szczepionki) oraz ból w obu nogach (związany z zastosowaną szczepionką).

Obliczone ryzyka względne dla obu faz szczepienia (pierwotnego oraz uzupełniającego) nie wykazują istotności statystycznej pomiędzy grupą Infanrix hexa, a Hexacima, wskazując na zbliżony profil bezpieczeństwa analizowanych szczepionek.

7.7.4. Niespodziewane odczyny poszczepienne

W badaniu *Prymula 2018* raportowano niespodziewanie niepożądane odczyny poszczepienne (niespodziewane NOP) podczas szczepienia pierwotnego oraz szczepienia uzupełniającego. Szczegółowe dane zawarto w tabelach poniżej.

Tabela 83 Analiza profilu bezpieczeństwa: niespodziewane odczyny poszczepienne; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Prymula 2018*)

Faza szczepienia	Okres obserwacji	N/n* (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
		<i>Infanrix hexa</i>	<i>Hexacima</i>				
Niespodziewane odczyny poszczepienne ogółem							
Pierwotne	do 30 dni po szczepieniu	262/103 (39,5)	266/109 (41,1)	0,96 (0,78; 1,18)	-	-	Wysoka
Uzupełniające		230/72 (31,1)	234/74 (31,8)	0,99 (0,76; 1,29)	-	-	Wysoka
Niespodziewane odczyny poszczepienne związane z zastosowaną szczepionką							
Pierwotne	do 30 dni po szczepieniu	262/8 (3,1)	266/15 (5,7)	0,54 (0,23; 1,26)	-	-	Wysoka
Uzupełniające		230/0 (0,0)	234/3 (1,3)	0,14 (0,01; 1,32) [‡]	-	-	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; [‡]W sytuacji, gdy w jednej z porównywanych grup, zdarzenie nie wystąpiło, obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. *Peto odds ratio*);

Częstość wystąpienia niespodziewanych odczynów poszczepiennych ogółem w 30-dniowym okresie *follow-up* była zbliżona w obu analizowanych grupach (*Infanrix hexa* vs *Hexacima*). W przypadku szczepienia pierwotnego obserwowano nieznacznie wyższą częstość wystąpienia niespodziewanych NOP dla fazy szczepienia pierwotnego (39,5% w grupie *Infanrix hexa* i 41,1% *Hexacima*), niż fazy szczepienia uzupełniającego (31,1% vs 31,8%). Najczęściej obserwowano wystąpienie zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń oddechowych oraz infekcji i zakażeń.

Istotnym jest, że odsetki dzieci, u których odnotowano wystąpienia niespodziewanych NOP związanych z zastosowanym szczepieniem były bardzo niskie w czasie trwania całego badania wynoszące: 3,1% vs 5,7% dla szczepienia pierwotnego oraz 0% vs 1,3% dla szczepienia uzupełniającego.

W zakresie wszystkich ww. niespodziewanych NOP (ogółem, związanych z zastosowaną szczepionką) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami.

7.7.5. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

Autorzy badania *Prymula 2018* przedstawili wyniki dotyczące wystąpienia miejscowych, spodziewanych odczynów poszczepiennych ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia, jak również poszczególnych typów omawianych niepożądanych odczynów poszczepiennych: bólu, zaczerwienienia, obrzęku oraz rozległego obrzęku (w przypadku fazy szczepienia uzupełniającego).

Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne zostały sklasyfikowane jako związane z zastosowanym szczepieniem. Okres obserwacji spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych wynosił do 7 dni po iniekcji. Wyniki przedstawiono osobno dla szczepienia pierwotnego i uzupełniającego.

Tabela 84 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne; Infanrix hexa vs Hexacima (Prymula 2018)

NOP	Okres obserwacji	Interwencja	N/n* (%)	(95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Miejscowe odczyny poszczepienne (spodziewane) - po szczepieniu pierwotnym								
Ogółem	Ogółem	Infanrix hexa	262/215 (82,0)	(76,8; 86,5)	0,99 (0,91, 1,07)	-	-	Wysoka
		Hexacima	266/221 (83,0)	(77,9; 87,3)				
	3. stopnia	Infanrix hexa	262/24 (9,2)	(6,0; 13,4)	0,90 (0,54, 1,52)	-	-	Wysoka
		Hexacima	266/27 (10,2)	(6,8; 14,5)				
Ból	7 dni po szczepieniu	Infanrix hexa	262/163 (62,1)	(55,9; 68,0)	0,97 (0,85, 1,11)	-	-	Wysoka
		Hexacima	266/170 (63,8)	(57,7; 69,6)				
Zaczerwienienie	7 dni po szczepieniu	Infanrix hexa	262/127 (48,3)	(42,1; 54,5)	0,88 (0,74, 1,03)	-	-	Wysoka
		Hexacima	266/147 (55,1)	(48,9; 61,3)				
Obrzęk	7 dni po szczepieniu	Infanrix hexa	262/100 (38,3)	(32,4; 44,5)	0,90 (0,73, 1,11)	-	-	Wysoka
		Hexacima	266/113 (42,6)	(36,6; 48,8)				
Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (spodziewane) - po szczepieniu uzupełniającym								
Ogółem	Ogółem	Infanrix hexa	230/158 (68,7)	(62,2; 74,4)	1,00 (0,89; 1,14)	-	-	Wysoka
		Hexacima	234/160 (68,5)	(62,2; 74,4)				
	3. stopnia	Infanrix hexa	230/23 (10,1)	(6,5; 14,8)	1,17 (0,66; 2,07)	-	-	Wysoka
		Hexacima	234/20 (8,5)	(5,3; 12,8)				
Ból	7 dni po szczepieniu	Infanrix hexa	230/124 (53,7)	(47,0; 60,4)	1,05 (0,88; 1,25)	-	-	Wysoka

NOP	Okres obserwacji	Interwencja	N/n* (%)	(95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
Zaczerwienienie		Hexacima	234/120 (51,1)	(44,5; 57,6)	1,08 (0,88; 1,33)	-	-	Wysoka
		Infanrix hexa	230/103 (44,9)	(38,3; 51,7)				
Obrzęk		Hexacima	234/97 (41,3)	(34,9; 47,9)	1,21 (0,88; 1,65)	-	-	Wysoka
		Infanrix hexa	230/64 (27,8)	(22,0; 34,1)				
Rozległy obrzęk szczepionej kończyny		Infanrix hexa	230/0 (0,0)	(0,0; 2,4)	-	-	-	Wysoka
		Hexacima	234/0 (0,0)	(0,0; 1,6)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

W ramach fazy szczepienia pierwotnego całkowita częstość wystąpienia miejscowych (spodziewanych) niepożądanych odczynów poszczepiennych (bez względu na stopień nasilenia) wynosiła 82% w grupie Infanrix hexa oraz 83% w grupie Hexacima (92,8%), z kolei w przypadku szczepienia uzupełniającego była nieznacznie niższa i wyniosła odpowiednio 68,7% i 68,5%. Należy podkreślić, że częstość wystąpienia omawianego zdarzenia niepożądanego w 3. stopniu nasilenia była niska, zarówno podczas szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego, nie przekraczająca 10%.

Najczęściej obserwowanym miejscowym niepożądanym odczynem poszczepiennym w czasie trwania całego badania (schemat 3+1) był ból, raportowanym u ponad połowy dzieci.

Profil bezpieczeństwa obu porównywalnych interwencji jest zbliżony. Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic między obiema grupami w częstości występowania miejscowych NOP ogółem, bólem, zaczerwienieniem oraz obrzękiem. Wszystkie obliczone parametry RR nie wykazywały znamienności statystycznej pomiędzy Infanrix hexa, a Hexacima.

7.7.6. Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne

Poniższa tabela prezentuje dane dotyczące wystąpienia spodziewanych, ogólnych (ang. *systemic*) niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) raportowanych w badaniu *Prymula 2018*. Należy podkreślić, iż każde spodziewane odczyny poszczepienne zostały sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem. Okres obserwacji spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych wynosił do 7 dni po każdym szczepieniu.

Tabela 85 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne; *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Prymula 2018*)

NOP		Okres obserwacji	Interwencja	N/n* (%)	(95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT(95% CI)	GRADE
Ogólne (ang. systemic) niepożądane odczyny poszczepienne (spodziewane) - po szczepieniu pierwotnym									
Ogółem#	Ogółem	7 dni po szczepieniu	<i>Infanrix hexa</i>	262/251 (95,8)	(92,6; 97,9)	0,99 (0,96; 1,02)	-	-	Wysoka
			<i>Hexacima</i>	266/258(97,0)	(94,1; 98,7)				
3. stopnia			<i>Infanrix hexa</i>	262/35 (13,4)	(9,5; 18,2)	0,76 (0,51; 1,13)	-	-	Wysoka
			<i>Hexacima</i>	266/47 (17,7)	(13,3; 22,9)				
Gorączka			<i>Infanrix hexa</i>	262/149 (56,7)	(50,5; 62,8)	0,78 (0,69; 0,89)	-0,16 (-0,24; -0,08]	7 (5; 13)	Wysoka
			<i>Hexacima</i>	266/194 (72,8)	(67,0; 78,1)				
Wymioty			<i>Infanrix hexa</i>	262/72 (27,6)	(22,3; 33,4)	0,78 (0,60; 1,00)	-0,08 (-0,16; 0,00)	13 (7; ++)	Wysoka
			<i>Hexacima</i>	266/94 (35,5)	(29,7; 41,6)				
Płacz			<i>Infanrix hexa</i>	262/195 (74,3)	(68,6; 79,5)	0,97 (0,88; 1,07)	-	-	Wysoka
			<i>Hexacima</i>	266/204 (76,6)	(71,0; 81,6)				
Senność			<i>Infanrix hexa</i>	262/184 (70,1)	(64,2; 75,6)	0,95 (0,86; 1,06)	-	-	Wysoka
			<i>Hexacima</i>	266/196 (73,6)	(67,8; 78,8)				
Utrata apetytu (anoreksja)			<i>Infanrix hexa</i>	262/128 (48,7)	(42,4; 54,9)	0,88 (0,75; 1,03)	-	-	Wysoka
			<i>Hexacima</i>	266/148 (55,8)	(49,6; 61,9)				
Drażliwość		<i>Infanrix hexa</i>	262/199 (75,9)	(70,2; 80,9)	0,96 (0,88; 1,05)	-	-	Wysoka	
		<i>Hexacima</i>	266/210 (78,9)	(73,5; 83,6)					
Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (spodziewane) - po szczepieniu uzupełniającym									
Ogółem	Ogółem	7 dni po szczepieniu	<i>Infanrix hexa</i>	230/181 (78,9)	(73,0; 84,0)	0,98 (0,89; 1,07)	-	-	Wysoka
		<i>Hexacima</i>	234/188 (80,4)	(74,8; 85,3)					

NOP	Okres obserwacji	Interwencja	N/n* (%)	(95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT(95% CI)	GRADE
3. stopnia		Infanrix hexa	230/16 (7,0)	(4,1; 11,2)	0,78 (0,42; 1,45)	-	-	Wysoka
		Hexacima	234/21 (8,9)	(5,6; 13,3)				
Gorączka		Infanrix hexa	230/100 (43,6)	(37,1; 50,3)	0,87 (0,72; 1,06)	-	-	Wysoka
		Hexacima	234/117 (50,2)	(43,6; 56,8)				
Wymioty		Infanrix hexa	230/16 (7,0)	(4,1; 11,2)	0,81 (0,43; 1,53)	-	-	Wysoka
		Hexacima	234/20 (8,5)	(5,3; 12,8)				
Płacz		Infanrix hexa	230/95 (41,4)	(34,9; 48,1)	0,91 (0,74; 1,12)	-	-	Wysoka
		Hexacima	234/106 (45,5)	(39,0; 52,1)				
Senność		Infanrix hexa	230/102 (44,5)	(37,9; 51,2)	0,92 (0,75; 1,12)	-	-	Wysoka
		Hexacima	234/113 (48,5)	(42,0; 55,1)				
Utrata apetytu (anoreksja)		Infanrix hexa	230/75 (32,6)	(26,5; 39,1)	0,84 (0,66; 1,07)	-	-	Wysoka
		Hexacima	234/91 (38,7)	(32,5; 45,3)				
Drażliwość		Infanrix hexa	230/131 (56,8)	(50,1; 63,4)	0,95 (0,81; 1,10)	-	-	Wysoka
		Hexacima	234/141 (60,4)	(53,9; 66,7)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Analizowane ogólne, spodziewane NOP ogółem (bez względu na stopień nasilenia) wystąpiły u 95,8% dzieci w grupie *Infanrix hexa* oraz 97% w grupie *Hexacima*. Natomiast odsetki wystąpienia omawianego punktu końcowego w 3. stopniu nasilenia były niższe w grupie ocenianej interwencji (13,4%), niż w grupie kontrolnej (17,7%).

Najczęściej odnotowane niepożądane odczyny poszczepienne były 1. lub 2. stopnia nasilenia oraz ustępowały w ciągu 3 dni.

Podczas fazy szczepienia pierwotnego, zarówno częstość wystąpienia gorączki, jak i wymiotów była istotnie niższa w grupie ocenianej interwencji, niż w grupie kontrolnej. Obliczone ryzyka względne wynoszą odpowiednio 0,78 (95% CI: 0,69; 0,89) dla gorączki oraz 0,78 (95% CI: 0,60; 1,00) dla wymiotów. Otrzymany wynik dla punktu końcowego wymioty znajdował się na pograniczu istotności statystycznej, a dla gorączki wykazywał już istotność. Kierunek obu zdarzeń niepożądanych jest na korzyść szczepionki *Infanrix hexa*. Oznacza to, że prawdopodobieństwa wystąpienia gorączki w grupie *Infanrix hexa* stanowi 78% tego prawdopodobieństwa w grupie *Hexacima*. Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosi 7 (95% CI: 5; 13), co oznacza, że podając 7 dzieciom *Infanrix hexa* zamiast *Hexacima* w schemacie szczepienia pierwotnego uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia gorączki.

W przypadku pozostałych ogólnych, spodziewanych odczynów poszczepiennych nie odnotowano znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Najczęściej raportowanym niepożądanym odczynem poszczepiennym w ramach cyklu szczepienia pierwotnego był płacz dzieci (74,3% vs 76,6%) oraz drażliwość (75,9% vs 78,9%), z kolei w ramach szczepienia uzupełniającego – drażliwość (ponad 50% dzieci).

8. OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (EKSPERYMENTALNEJ) SZCZEPIONKI PENTAXIM W PORÓWNANIU ZE SZCZEPIONKĄ HEXACIMA

W wyniku przeprowadzenia systematycznego wyszukiwania w bazach informacji medycznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Infanrix hexa ze szczepionką DTPa-IPV//PRP[®]T (Pentaxim/Pentavac) stosowaną w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B. Odnaleziono natomiast 2 badania pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator: Hexacima (rozdział 6).

Następnie wykonano analizę bezpośrednią porównującą szczepionkę Pentaxim z Hexacima. Autorzy raportu uwzględnili jedynie wyniki (tj. dane dotyczące jedynie szczepienia pierwotnego oraz punkty końcowe) odnalezione w badaniach włączonych do porównania Infanrix hexa vs Hexacima.

Mając na uwadze ograniczoną wiarygodność analizy pośredniej, autorzy raportu kładli duży nacisk na zbieżności w zakresie zastosowanych schematów podawanych szczepionek (dotyczy to zwłaszcza koadministracji szczepionką przeciwko WZW typu B), celem zminimalizowania heterogeniczności pomiędzy badaniami. W zakresie badań dla ocenianej interwencji włączonych do analizy porównującej Infanrix hexa z Hexacima dzieci zaraz po urodzeniu nie otrzymywały dodatkowej dawki szczepionki przeciwko WZW typu B. A zatem do analizy pośredniej włączono próby kliniczne, które postępowaly zgodnie tym założeniem tj. dzieci, które przed włączeniem do badania nie otrzymywały szczepionki przeciwko WZW typ B.

8.1. Wynik wyszukiwania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano wstępnie 3 pierwotne, randomizowane badania kliniczne w schemacie grup równoległych (Ceyhan 2017 [12], Kim 2017 [39], Tregnaghi 2011 [88, 87]).

Badanie Kim 2017 nie zostało włączono do niniejszej analizy z uwagi na nierównomierny rozkład dawek szczepionki przeciwko WZW typu B (EuvaxB). W grupie szczepionki 6w1 Hexacima (3 dawki Hexacima w 2, 4, 6 miesiącu życia) dzieci po urodzeniu otrzymywały dodatkową dawkę szczepionki Euvax-B (schemat 1+3), z kolei w grupie szczepionki 5w1 Pentaxim, niemowlęta otrzymywały szczepionkę Euvax-B zaraz po urodzeniu oraz w 1 i 6 miesiącu życia (schemat 1+2). A zatem, dzieci z grupy Hexacima miały o jedną dawkę szczepionki Euvax-B więcej, niż w grupie Pentaxim.

Mając powyższe na uwadze, ostatecznie do analizy włączono dwa badania kliniczne: Ceyhan 2017 [12] oraz Tregnaghi 2011 [88, 87]).

Wyniki wszystkich badań zostały opublikowane w postaci pełnotekstowych artykułów - publikacje Ceyhan z 2017r. [12] oraz Tregnaghi z 2011 r. [88] i z 2012 r. [87]. Mając na uwadze wiarygodność prezentowanych danych autorzy niniejszego raportu nie wykorzystywali dodatkowych wyników ze źródeł niepublikowanych (tj. z rejestru *ClinicalTrials.gov*). Dopuszcza się jedynie uzupełnienie danych dotyczących metodyki/charakterystyk wyjściowych zidentyfikowanych badań.

Przedmiotem analizy powyższych badań (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) stanowiła ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa stosowania dwóch szczepionek: szczepionki 5w1 Pentaxim (DTPa-IPV//PRP[®]T) podawanej w koadministracji z monowalentną szczepionką przeciwko WZW typu B (Engerix-B) vs Hexacima³⁰ (DTaP-IPV-HB-

³⁰ W badaniu Tregnaghi 2011 zastosowano inną nazwę handlową szczepionki - Hexaxim.

PRP-T). Populacja uwzględniona w analizowanych próbach klinicznych to zdrowe dzieci w wieku około 2 miesięcy, urodzone w terminie (≥ 37 tygodnia ciąży) o wadze $\geq 2,5$ kg.

Schemat szczepienia zastosowany w poszczególnych badaniach był zgodny z dawkowaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla danego preparatu. W przypadku badania *Tregnaghi 2011* szczepienie pierwotne miało miejsce w 2, 4, 6 miesiącu życia, a w badaniu *Ceyhan 2017* w 2, 3, 4 msc życia. W obu badaniach przeprowadzono szczepienie uzupełniające: w 18 (*Tregnaghi 2011*) lub 15-18 miesiącu życia (*Ceyhan 2017*).

Jednośrodkowe badanie *Ceyhan 2017* składało się z dwóch części (dwóch badań): z niezaślepionej (*open-label*) fazy szczepienia pierwotnego (*NCT00315055*) oraz fazy szczepienia uzupełniającego (*NCT00619502*). Z kolei badanie *Tregnaghi 2011* posiada 2 publikacje, z których w jednej przedstawiono wyniki szczepienia pierwotnego (*Tregnaghi 2011*), a w drugiej przede wszystkim wyniki szczepienia uzupełniającego (*Tregnaghi 2012*),

W analizie nie uwzględniono wyników dotyczących fazy szczepienia uzupełniającego (*booster*) ze względu na nieadekwatną interwencję: wszyscy pacjenci otrzymywali jedynie szczepionkę *Hexacima* (*Ceyhan 2017*) lub *Pentaxim* (*Tregnaghi 2012*). Należy ponadto zauważyć, że w badaniach porównujących *Infanrix hexa* z *Hexacima* również nie przedstawiono wyników dla fazy szczepienia uzupełniającego. W związku z powyższym, autorzy raportu odstąpili od jego przedstawienia w ramach niniejszego porównania *Pentaxim vs Hexacima*.

8.2. Metodyka badania

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę badań włączonych do porównania *DTPa-IPV//PRP-T* (*Pentaxim/Pentavac*) vs *DTaP-IPV-HB-PRP-T* (*Hexacima*).

Tabela 86 Metodyka badań (*Ceyhan 2017* [12], *Tregnaghi 2011* [88, 87])

Oceniany parametr	<i>Ceyhan 2017</i>	<i>Tregnaghi 2011</i>
Nazwa badania	<i>Ceyhan 2017</i>	<i>Tregnaghi 2011</i>
Sponsor badania	<i>Sanofi Pasteur</i>	<i>Sanofi Pasteur, Lyon, Francja</i>
Identyfikator badania	<i>NCT00315055</i>	<i>NCT00831311</i>
Stan upublicznienia /inne źródła	<i>Ceyhan M, Yildirim İ, Tezer H, Devrim İ, Feroldi EA fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Turkish infants and toddlers. Turk J Med Sci. 2017 Aug 23;47(4):1247-1256.</i>	<i>Tregnaghi MW, Zambrano B, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-hepatitis B-Haemophilus influenzae B conjugate combined vaccine in healthy 2-, 4-, and 6-month-old Argentinean infants. Pediatr Infect Dis J 30: e88-e96, 2011.</i> <i>Tregnaghi M, Zambrano B and Santos-Lima E. Antibody persistence after a primary series of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine or separate DTaP-IPV//PRP-T and hepatitis B vaccines at 2, 4, and 6 months of age and the effect of a subsequent DTaP-IPV//PRP-T booster vaccination at 18 months of age in healthy Argentinean infants. Pediatr Infect Dis J 31: e24-e30, 2012.</i>
Liczba ośrodków (kraj)	1 (Turcja), jednośrodkowe	1 (Argentyna), jednośrodkowe

Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	IIA	IIA
Wielkość próby	Wielkość próby została obliczona na podstawie testowanej hipotezy <i>non-inferiority</i> . Oszacowana wielkość próby, przy założeniu 15% wskaźnika rezygnacji, powinna wynosić 310 (po 155 w grupie) uczestników. A zatem, celem wykazania mocy statystycznej badania na poziomie 90%, do analizy powinno włączyć się 258 dzieci (testu jednostronny z SD=2,5). Oceniona wielkość próby wykazała, iż badanie zostało przeprowadzone poprawnie.	Wielkość próby wynosząca 624 uczestników została oszacowana przy użyciu formuły Farringtona i Manninga, aby uzyskać moc statystyczną na poziomie 90%, przy założeniu 15% wskaźnika rezygnacji. A zatem minimum, jakie należy włączyć do oceny to 530 dzieci. Oceniona wielkość próby wykazała, iż badanie zostało przeprowadzone poprawnie.
Analiza ITT	Immunogenność - nie zachowana; Bezpieczeństwo – zachowana (utrata z badania)	Immunogenność - nie zachowana; Bezpieczeństwo – zachowana (utrata z badania)
Randomizacja	TAK: dzieci do analizowanych grup terapeutycznych przypisano w sposób losowy z użyciem randomizacji blokowej (<i>random permuted blocks</i>). Pacjenci zostali przydzieleni do grupy Hexacima (N=155) oraz Pentaxim z doszczepianiem HBV (N=155) w stosunku 1:1	TAK: dzieci do analizowanych grup terapeutycznych przypisano w sposób losowy z użyciem randomizacji blokowej. Pacjenci zostali przydzieleni do grupy Hexacima (N=312) oraz Pentaxim z doszczepianiem HBV (N=312) w stosunku 1:1.
Zasłepienie	Brak. Badanie typu otwartego (<i>open-label</i>)	Brak. Badanie typu otwartego (<i>open-label</i>)
Ukrycie kodu randomizacji	Nie podano	Nie podano
Testowana hipoteza	Badanie typu <i>non-inferiority</i> , szczepionka eksperymentalna Hexacima jest nie gorsza niż Pentaxim z doszczepianiem HBV (Engerix-B) w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji dla antygenu HBs (z poziomem przeciwciał ≥ 10 mIU/mL) uzyskanego w 1 msc po podaniu trzech dawek porównywanych szczepionek. Margines nie mniejszej skuteczności w ocenie wskazanego parametru dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 10% (dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności ma wynosić powyżej -10%).	Badanie typu <i>non-inferiority</i> : szczepionka 6w1 Hexacima jest nie gorsza od szczepionki 5w1 Pentaxim z doszczepianiem HBV (Engerix-B) w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji/serokonwersji dla wszystkich ocenianych antygenów 1 msc po podaniu trzech dawek szczepień. Margines nie mniejszej skuteczności w ocenie wskazanego parametru dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 10% dla anty-D, anty-T, anty-PT, anty-FHA, anty-HBs, anty-PRP oraz na poziomie 5% dla antygenów polio (typ 1, 2 i 3). Dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności ma wynosić powyżej -10% lub -5%.
Metodyka		
Efekty zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność: wskaźnik seroprotekcji dla antygenu: HBs, PRP, błonicy, tężca, polio; wskaźnik serokonwersji dla antygenów krztuśca; Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT); Bezpieczeństwo: zgony, częstość występowania odczynów poszczepiennych (natychmiastowych, miejscowych, ogólnych, ciężkich, spodziewanych i niespodziewanych) wraz z określeniem ich związku z zastosowanym szczepieniem; Utraty dzieci z badania (ogółem, AEs). 	<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność: wskaźnik seroprotekcji dla antygenu: HBs, PRP, błonicy, tężca, polio; wskaźnik serokonwersji dla antygenów krztuśca; Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT); Bezpieczeństwo: zgony, częstość występowania odczynów poszczepiennych (natychmiastowych, miejscowych, ogólnych, ciężkich, spodziewanych i niespodziewanych) wraz z określeniem ich związku z zastosowanym szczepieniem; Utraty dzieci z badania (ogółem, z okresu <i>follow-up</i>).

Utrata pacjentów	<p>Do badania włączono 310 dzieci (po 155 w grupie). Szczepienie pierwotne ukończyło 152 dzieci z grupy Hexacima oraz 150 dzieci z grupy Pentaxim +Engerix-B. Pacjenci nie uwzględnieni w analizie skuteczności (populacja PP) po fazie szczepienia pierwotnego*:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hexacima: niespełnienie kryteriów włączenia (3), nieotrzymanie 3 dawek szczepionki (3), brak próbki krwi (3), przyjęcie zabronionej przez protokół szczepionki (1), szczepienie w terminie innym niż wyznaczony (5). ▪ Pentaxim + Engerix-B: nie spełnienie kryteriów włączenia (4), nie otrzymanie 3 dawek szczepionki (5), brak próbki krwi (5), przyjęcie zabronionej przez protokół szczepionki (3), szczepienie w terminie innym niż wyznaczony (5), szczepienie w terminie innym niż pobieranie próbek krwi (3). 		<p>Do badania włączono 624 dzieci, z czego w czasie jego trwania zrezygnowało (dotyczy fazy szczepienia pierwotnego):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hexacima: 12 dzieci (3,8%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> – 3 pts - utrata z okresu obserwacji; – 3 pts – przeciwwskazania do szczepienia; – 6 pts – wycofanie zgody. ▪ Pentaxim + Engerix-B: 8 dzieci (2,6%), w tym: <ul style="list-style-type: none"> – 3 pts – przeciwwskazania do szczepienia; – 1 pt - decyzja badacza; – 3 pts – wycofanie zgody. <p>Pacjenci nie uwzględnieni w analizie skuteczności (populacja PP) po fazie szczepienia pierwotnego*:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hexacima: niespełnienie kryteriów włączenia (13), błąd przy randomizacji (1), nieotrzymanie szczepienia (11), szczepienie w terminie innym niż wyznaczony (24), pobieranie próbek krwi w innym terminie niż wyznaczony (1), brak próbki krwi (13), stosowanie leków niedozwolonych (2). ▪ Pentaxim + Engerix-B: niespełnienie kryteriów włączenia (11), błąd przy randomizacji (1), nieotrzymanie badanej szczepionki (1), nieotrzymanie szczepienia (7), szczepienie w terminie innym niż wyznaczony (17), pobieranie próbek krwi w innym terminie niż wyznaczony (5), brak próbek krwi (8), stosowanie leków niedozwolonych (2), wykonanie szczepienia inną szczepionką niż wcześniejsza (1)
	JADAD	3/5 pkt.	3/5 pkt.
Ocena wiarysodności	<p>Cochrane Collaboration</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niskie ryzyko wystąpienia błędu selekcji (niejasne w przypadku utajenia reguły alokacji); • Wysokie ryzyko błędu wykonania; • Wysokie ryzyko błędu detekcji; • Niskie ryzyko wystąpienia błędu utraty; • Niskie ryzyko błędu raportowania; • Niskie ryzyko wystąpienia innych błędów. 	<ul style="list-style-type: none"> • Niskie ryzyko wystąpienia błędu selekcji (niejasne w przypadku utajenia reguły alokacji); • Wysokie ryzyko błędu wykonania; • Wysokie ryzyko błędu detekcji; • Niskie ryzyko wystąpienia błędu utraty; • Niskie ryzyko błędu raportowania; • Niskie ryzyko wystąpienia innych błędów. 	

*uczestnik mógł mieć więcej niż jeden powód wykluczenia

8.3.Heterogeniczność metodologiczna

Włączone badania (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*) są opublikowanymi, prospektywnymi badaniami z randomizacją typu *open-label* przeprowadzonymi w schemacie grup równoległych (podtyp IIA). A zatem, metodologicznie ww. badania są jednorodne pod względem procedury randomizacji oraz braku zaślepienia. Omawiane badania bezpośrednio porównują immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki 5w1 Pentaxim podawanej w koadministracji z monowalentną szczepionką przeciwko WZW typu B (Engerix-B) ze szczepionką 6w1 Hexacima.

Oba badania (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*) otrzymały ocenę 3/5 w skali Jadad, świadcząca o umiarkowanej wiarygodności – jakość badań została obniżona wyłącznie z powodu braku podwójnego maskowania próby.

We włączonych do analizy badaniach (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*) pacjenci zostali poddani procesowi randomizacji i zakwalifikowani do grupy do grupy eksperymentalnej otrzymującą szczepionkę Pentaxim z doszczepieniem HBV (Engerix-B) lub do grupy otrzymującej szczepionkę Hexacima. Autorzy obu badań przedstawili opis zastosowanej metody randomizacji. Dzieci do analizowanych grup terapeutycznych przypisali w sposób losowy z użyciem randomizacji blokowej (*random permuted blocks*).

W badaniach nie zostały przedstawione informacje dotyczące utajenia kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*). Ukrycie kodu przypisania zapobiega wystąpieniu błędu selekcji, ponieważ osoby dokonujące selekcji chorych na podstawie kryteriów włączenia nie mają możliwości przewidzenia, do jakiej terapii zostanie przypisany pacjent. Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w ww. badaniach mogą być nieznacznie przeszacowane.

Badania *Ceyhan 2017* oraz *Tregnaghi 2011* są jednośrodkowymi próbami klinicznymi: ośrodek w Turcji (*Ceyhan 2017*) lub w Argentynie (*Tregnaghi 2011*).

Analizowane próby kliniczne (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*) są badaniami, w których nie zastosowano zaślepienia (typu *open-label*).

W zakresie analizowanego porównania oba badania (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*) zaprojektowano w metodyce *non-inferiority* umożliwiającej wykazanie, że szczepionka Hexacima jest terapią nie gorszą niż szczepionka Pentaxim z doszczepieniem HBV (Engerix-B) w odniesieniu do:

współczynnika seroprotekcji dla antygenu HBs (z poziomem przeciwciał ≥ 10 mIU/mL) uzyskanego miesiąc po podaniu trzech dawek szczepionek. Margines nie mniejszej skuteczności w ocenie wskazanego parametru dla wykazania różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 10% (*Ceyhan 2017*);

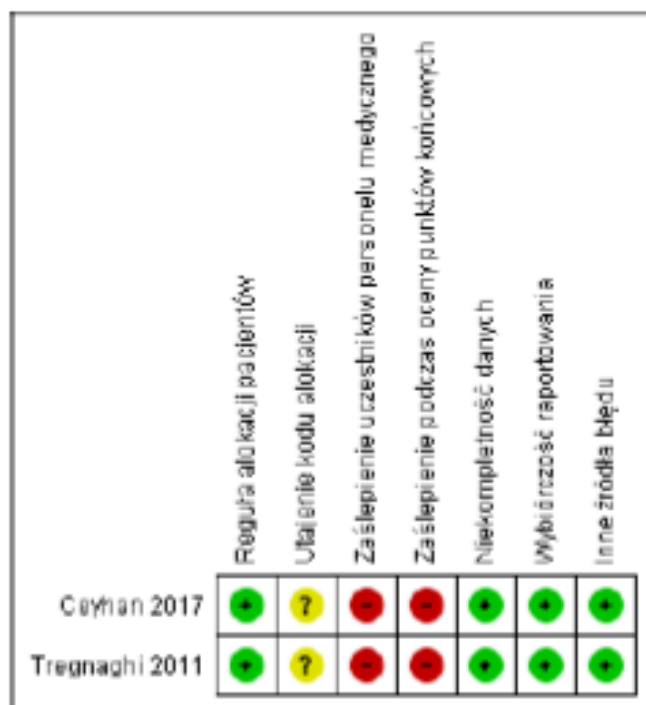
do współczynnika seroprotekcji/serokonwersji dla wszystkich ocenianych antygenów 1 msc po podaniu trzech dawek szczepionek. Margines nie mniejszej skuteczności dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 10% dla anty-D, anty-T, anty-PT, anty-FHA, anty-HBs, anty-PRP oraz na poziomie 5% dla antygenów polio (typ 1, 2 i 3). Dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności ma wynosić powyżej -10% lub -5% (*Tregnaghi 2011*).

Autorzy włączonych do przeglądu badań (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*) dołączyli opis kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami. Należy podkreślić, iż zakładana we wszystkich badaniach wielkość próby została osiągnięta, a zatem badania zostały zaprojektowane poprawnie.

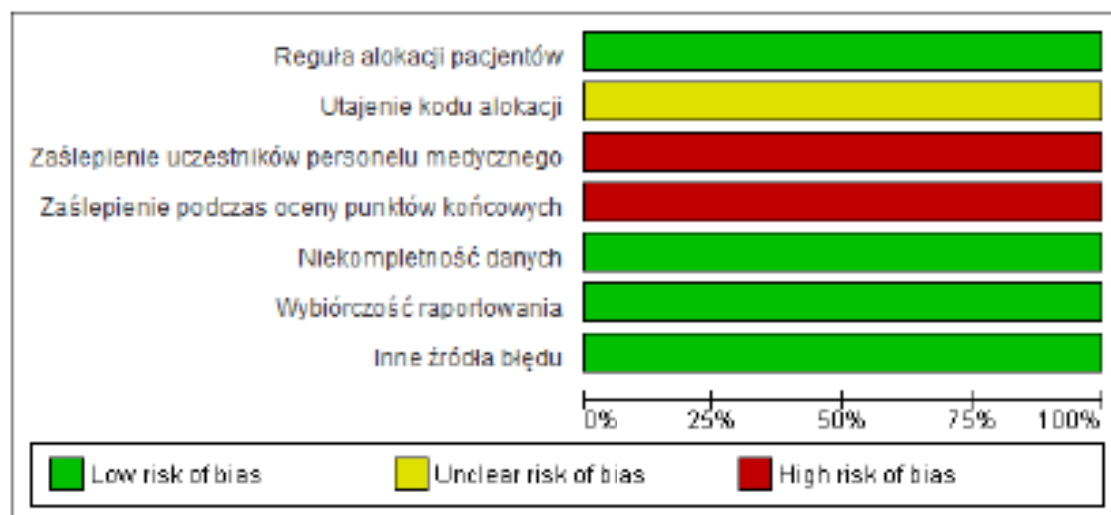
Zdaniem autorów niniejszego raportu, ocena wyników dotyczących immunogenności porównywanych szczepionek obu włączonych badań (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*) nie została przedstawiona na populację ITT (ang. *intention-to-treat*).

Ocena bezpieczeństwa w obu badaniach została przedstawiona dla populacji *safety analysis set*, czyli wszystkich dzieci poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę szczepionki, z podziałem na grupy odpowiednio do szczepionki, jaką dziecko rzeczywiście otrzymało. Jedynie w ocenie utraty dzieci z badań zachowana została analiza ITT. Istotnym jest, że w przypadku oceny bezpieczeństwa, pierwszorzędowym podejściem we wnioskowaniu statystycznym wg *Cochrane Handbook* jest populacja obejmująca pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę leku/szczepionki, z podziałem na grupy odpowiednio do leku/szczepionki, jaki pacjent rzeczywiście otrzymał, czyli właśnie populacja *safety set*. W niniejszej analizie postępowano zgodnie z tym zaleceniem. We wszystkich eksperymentach podano informacje na temat utraty pacjentów z badania. Odsetki wystąpienia rezygnacji były porównywalne w obu grupach.

Przeprowadzona dodatkowa analiza wiarygodności włączonych badań została wykonana podstawie kryteriów przedstawionych w Cochrane Handbook 2011. Szczegóły zostały przedstawione na poniższych wykresach.



Wykres 27 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)



Wykres 28 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)

W przypadku obu analizowanych badań potencjalnymi źródłami błędów są: brak zastosowania zaślepienia (*double-blind*) pacjentów oraz personelu oceniającego wyniki (błąd wykonania) oraz brak zastosowania zaślepienia podczas oceny punktów końcowych (błąd detekcji). Za potencjalne źródło wypaczeń uznano także brak informacji o ukryciu kodu alokacji (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej proces agregacji statystycznej wyników poszczególnych badań.

8.4. Populacja

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wyłączenia dzieci z badań włączonych do analizy (*Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*) porównującej Pentaxim + HBV (Engerix-B) vs Hexacima. Prezentowane dane dotyczą fazy szczepienia pierwotnego (nie przedstawiono kryteriów włączenia/wyłączenia pochodzących z badania *Ceyhan 2017* dla fazy booster).

Tabela 87 Kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów z badań (*Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*)

	<i>Ceyhan 2017</i>	<i>Tregnaghi 2011</i>
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Zdrowe dzieci w wieku 2 miesięcy, urodzone w terminie (≥37 tygodnia ciąży), o wadze ≥2,5 kg; Pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci. 	<ul style="list-style-type: none"> Zdrowe dzieci w wieku od 50 do 70 dni, urodzone w terminie (≥37 tygodnia ciąży), o wadze ≥2,5 kg; Pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci.
Kryteria wyłączenia	<ul style="list-style-type: none"> Gorączka: ≥37,4 °C (mierzona w pachwinie) lub ≥38°C (mierzona per rectum)/poważna choroba; Udział w innym badaniu klinicznym; Otrzymanie innej szczepionki w okresie 4 tygodni przed rozpoczęciem albo podczas trwania badania (poza szczepionką <i>Bacillus Calmette-Guérin</i>) lub planowane podanie innych szczepionek niż badane w okresie 4 tyg. od momentu podania badanych szczepionek; Przyjęcie szczepionki przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, WZW typu B, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub przebycie ww. chorób; Stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi Przyjmowanie preparatów krwiopochodnych od chwili narodzin; Dzieci urodzone przez matki HBsAg (+) lub HIV (+) lub z pozytywnym wynikiem obecności WZW typu C - HCV (+); Nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanych szczepionek; Zaburzenia krwawienia z przeciwskazaniem do podawania iniekcji domięśniowych Zdiagnozowane choroby przewlekłe, które mogłyby wpłynąć na wynik badania; Padaczka. 	<ul style="list-style-type: none"> Dzieci urodzone przez matki HBsAg (+), Przyjęcie szczepionki przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, WZW typu B, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b lub przebycie ww. chorób; Otrzymanie szczepienia w ciągu 4 tygodni przed podaniem 1 dawki badanych szczepionek. Gorączka: ≥37,1 °C (mierzona w pachwinie) w dniu włączenia do badania; Udział w innym badaniu klinicznym; Wrodzone lub nabyte niedobory odporności; Udział w innym badaniu klinicznym; Otrzymanie innej szczepionki w okresie trwania badania; Przyjmowanie preparatów krwiopochodnych od chwili narodzin; Zdiagnozowane choroby przewlekłe, które mogłyby wpłynąć na wynik badania; Zaburzenia krwawienia z przeciwskazaniem do podawania iniekcji domięśniowych; Nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki.

W obu analizowanych badaniach zamieszczone informacje wskazują, iż nie odnotowano żadnych istotnych klinicznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami. Autorzy badania *Ceyhan 2017* w materiałach opublikowanych nie przedstawili szczegółowych charakterystyk demograficznych dzieci włączonych do badań. Z kolei autorzy badania *Tregnaghi 2011* nie przedstawili danych: 1) dotyczących płci z podziałem na analizowane grupy oraz 2) miary rozrzutu (tj. odchylenie standardowe) dla średniego wieku. Mając powyższe na uwadze, podstawowe informacje dotyczące charakterystyk wyjściowych dzieci włączonych do badań zaczerpnięto ze źródeł niepublikowanych (tj. z rejestru *ClinicalTrials.gov*; www.clinicaltrials.gov).

Tabela 88. Charakterystyki wyjściowe dzieci z badań (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*)

Dane demograficzne	<i>Ceyhan 2017</i> ^a		<i>Tregnaghi 2011</i>	
	Pentaxim + HBV	Hexacima	Pentaxim + HBV	Hexacima.
Liczba pacjentów, N	155	155	312	312
Płeć męska, n (%)	83 (53,5)*	88 (56,8) *	164± (52,6)	165± (52,9)
Płeć żeńska, n (%)	72 (46,0)*	67 (43,2)*	148± (47,4)	147± (47,1)
Wiek pacjentów w miesiącach, średnia (SD)	2,08 (0,102)	2,08 (0,090)	1,77 (0,11±)	1,76 (0,12±)

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ^aWyniki zaczerpnięte ze strony: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00315055>; [‡]zaczerpnięte ze strony: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00831311?term=NCT00831311&rank=1§=K1006#base>

8.5. Interwencja

Opis ocenianych interwencji (Pentaxim + HBV vs Hexacima) we włączonych badaniach (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*) przedstawiono w tabeli poniżej. Analizowane szczepionki w badaniach nie różniły się składem substancji czynnych oraz ilością antygenów.

Szczegółowy opis składu szczepionek zamieszczono w załączniku 20.5.

Tabela 89 Charakterystyka interwencji (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie (czas podawania)	Okres obserwacji
Szczepienie pierwotne			
<i>Ceyhan 2017</i>	DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim/Pentavac) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w prawe udo. HBV (Engerix-B) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w lewe udo.	3 dawki (2, 3, 4 msc życia)	1 miesiąc (immunogenność) lub 6 miesięcy (bezpieczeństwo) po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego
	DTaP-IPV-HB-PRP-T (Hexaxim/Hexyon/Hexacima) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w prawe udo.	3 dawki (2, 3, 4 msc życia)	
<i>Tregnaghi 2011</i>	DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio- boczną część prawego uda. HBV (Engerix-B Pediatrico) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio- boczną część lewego uda.	3 dawki (2, 4, 6 msc życia)	1 miesiąc (immunogenność) po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego
	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (Hexaxim)	3 dawki (2, 4, 6 msc życia)	

Badanie	Interwencja	Dawkowanie (czas podawania)	Okres obserwacji
	Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część prawego uda.		
Szczepienie uzupełniające^A			
<i>Ceyhan 2017</i>	DTaP-IPV-HB-PRP-T (Hexaxim/Hexyon/Hexacima) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w mięsień naramienny (prawy).	1 dawka (w 15 - 18 msc życia)	1 miesiąc (immunogenność) po przyjęciu dawki uzupełniającej.
<i>Tregnaghi 2011 (Tregnaghi 2012)</i>	DTaP-IPV/PRP-T (Pentaxim) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część prawego uda	1 dawka (18 msc życia)	1 miesiąc (immunogenność) po przyjęciu dawki uzupełniającej.

^AW analizie nie uwzględniono wyników dotyczących fazy szczepienia uzupełniającego (booster) ze względu na nieadekwatną interwencję: wszyscy pacjenci otrzymywali jedynie szczepionkę Hexacima (*Ceyhan 2017*) lub Pentaxim (*Tregnaghi 2012*)

W analizowanych badaniach przedstawiono bezpośrednie porównanie szczepionki 5w1 Pentaxim podawanej w koadministracji z monowalentną szczepionką przeciwko WZW typu B (Engerix-B) ze szczepionką 6w1 Hexacima.

W badaniach zastosowano odpowiedni schemat szczepienia pierwotnego: (3 dawki) zgodny z ChPL dla porównywanych szczepionek. Ponadto w ramach szczepionki 5w1 zastosowano doszczepienie HBV (Engerix-B). Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą dawkowaniem oraz sposobem podawania/aplikacji ocenianych szczepionek. W ramach analizowanej fazy szczepienia pierwotnego porównywane szczepionki (Pentaxim vs Hexacima) były podawane w postaci domięśniowych iniekcji, w prawe udo, w 2, 3, 4 miesiącu życia (*Ceyhan 2017*) lub 2., 4. oraz 6. miesiącu życia (*Tregnaghi 2011*). Skład zastosowanych szczepionek w obu analizowanych badaniach był identyczny. Autorzy nie przedstawili wyników fazy szczepienia uzupełniającego z obu analizowanych badań (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*), ponieważ wszystkie dzieci otrzymały booster w postaci szczepionki Hexacima (*Ceyhan 2017*) lub Pentaxim (*Tregnaghi 2012*).

8.6. Heterogeniczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 randomizowane, badania kliniczne typu *open-label* spełniające kryteria włączenia do analizy pośredniej (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*).

Kryteria włączenia do badań *Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011* były precyzyjnie określone oraz zbieżne w zakresie kryteriów demograficznych, jak i klinicznych.

Do badań *Ceyhan 2017* oraz *Tregnaghi 2011* włączano dzieci w wieku około 2 miesięcy, urodzone w terminie (≥ 37 tygodnia ciąży) oraz z wagą urodzeniową wynoszącą co najmniej 2,5 kg. Średni wiek pacjentów we włączonych badaniach był zbliżony i wynosił 1,76 – 2,0 miesięcy. W materiałach opublikowanych dla badania *Ceyhan 2017* nie przedstawiono szczegółowych charakterystyk demograficznych włączonych dzieci. Powyższe dane zaczerpnięto z rejestru *ClinicalTrials.gov*. Należy zaznaczyć, że w obu badaniach nie odnotowano klinicznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

W obu badaniach nie włączano dzieci: 1) którym podano inną szczepionkę (w tym szczepienie przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, HBV, zakażeniom wirusem polio lub *Haemophilus influenzae typ b*), 2) mających gorączkę

w dniu włączania do badania; 3) urodzone przez matki HBsAg (+), HCV (+) lub HIV (+); 4) przyjmujące leki immunosupresyjne i/lub preparatów krwiopochodnych; 5) uczestniczących (lub planujących uczestnictwo) w innym badaniu klinicznym; 6) ze zdiagnozowanymi chorobami przewlekłymi, które mogłyby wpłynąć na wynik badania; 7) mające nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanych szczepionek; 8) z zaburzeniami krwawienia oraz przeciwwskazaniem do podawania iniekcji domięśniowych.

Ponadto w badaniu *Ceyhan 2017* wśród kryteriów wyłączających wymieniono również obecność padaczki, a w badaniu *Tregnaghi 2011* wrodzonych lub nabytych niedoborów odporności.

We włączonych badaniach rodzice lub opiekunowie wyrazili świadomą, pisemną zgodę na udział ich dzieci w próbie klinicznej. Proces wyłączania pacjentów ww. prób klinicznych przebiegał według zbliżonych kryteriów. Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą dawkowaniem oraz sposobem podawania/aplikacji ocenianych szczepionek. W ramach analizowanej fazy szczepienia pierwotnego porównywane szczepionki (*Pentaxim vs Hexacima*) były podawane w postaci domięśniowych iniekcji w prawe udo, w 2, 3, 4 miesiącu życia (*Ceyhan 2017*) lub 2., 4. oraz 6. miesiącu życia (*Tregnaghi 2011*). W obu badaniach w grupie szczepionki Sw1 zastosowano doszczepienie monowalentną szczepionką przeciwko WZW typu B (*Engerix-B*). Skład zastosowanych szczepionek w obu analizowanych badaniach był identyczny.

We włączonych badaniach dzieci w sposób losowy (przy użyciu randomizacji blokowej) przydzielono do grupy *Hexacima* oraz *Pentaxim* z doszczepianiem HBV w stosunku 1:1.

W obu analizowanych badaniach klinicznych analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa. Ocena immunogenności została oparta o następujące punkty końcowe: seroprotekcja/serokonwersja oraz średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMC/GMT). W bezpieczeństwie analizowano: utraty z badania, zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne miejscowe oraz ogólne, niespodziewane NOP, natychmiastowe odczyny poszczepienne.

Zastosowany w badaniach okres obserwacji był jednakowy w obu eksperymentach. Immunogenność oceniano jeden miesiąc po podaniu trzech dawek porównywanych szczepionek (tj. po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego), natomiast bezpieczeństwo analizowano do 1 (*Tregnaghi 2011*) lub do 6 miesięcy po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego (*Ceyhan 2017*).

Analizowane badania różniły się pod względem liczby włączonych dzieci: w badaniu *Ceyhan 2017* włączono po 155 dzieci w każdej z grup, a w badaniu *Tregnaghi 2011* liczba dzieci w grupie wynosiła 2-krotnie więcej, czyli po 312 niemowląt.

Podczas dokonywania agregacji danych autorzy niniejszego przeglądu przeprowadzili metaanalizy dla okresu obserwacji wynoszącego odpowiednio jeden miesiąc (dane z zakresu immunogenności) oraz 1-6 miesięcy (ocena bezpieczeństwa) po przyjęciu wszystkich 3 dawek szczepienia pierwotnego.

Autorzy raportu nie zidentyfikowali istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników. Oceniano wyłącznie punkty odnalezione w badaniach włączonych do porównania *Infranrix hexa* z *Hexacima*.

8.7. Punkty końcowe

W tabeli zaprezentowano zestawienie punktów końcowych, które zostaną przedstawione w ocenie efektywności klinicznej szczepionki *Pentaxim + Engerix-B vs Hexacima*.

Tabela 90 Charakterystyka punktów końcowych (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)

Badanie	Omówienie	Sposób przedstawienia wyników
Skuteczność kliniczna (immunogenność) – szczepienie pierwotne		
Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji		
<i>Ceyhan 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odsetki dzieci, u których uzyskano wskaźnik seroprotekcji w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki) szczepionką Pentaxim + HBV lub Hexacima. Seroprotekcję, czyli wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał zdefiniowano jako stężenie przeciwciał: ▪ anty-HBs (≥ 10 mIU/ml i 100 mIU/ml), anty-PRP ($\geq 0,15$ μg/ml i ≥ 1 μg/ml), anty-błonica ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml), anty-T ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml), anty-polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie $\geq 1:8$). <p>Serokonwersję określano co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA po zaszczepieniu pierwotnym.</p>	Liczby [^] i odsetki (95% CI), RB/RD (95% CI) [^]
<i>Tregnaghi 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Odsetki dzieci, u których uzyskano wskaźnik seroprotekcji lub serokonwersji w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki) szczepionką Pentaxim + HBV lub Hexacima. Seroprotekcję, czyli wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał zdefiniowano jako stężenie przeciwciał: ▪ anty-HBs (≥ 10 mIU/ml), anty-PRP ($\geq 0,15$ μg/ml i ≥ 1 μg/ml), anty-błonica ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml), anty-T ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml), anty-polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie $\geq 1:8$). <p>Serokonwersję określano co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA po zaszczepieniu pierwotnym.</p>	Liczby [^] i odsetki (95% CI), RB/RD (95% CI) [^]
Średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana przeciwciał (GMT)		
<i>Ceyhan 2017</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia geometryczna stężenia (GMC) dot. przeciwciał: anty-HBs, anty-PRP, anty-błonica, anty-tężec, anty-PT i anty-FHA w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki) szczepionką Pentaxim + HBV lub Hexacima. ▪ Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) (w przypadku przeciwciał anty-polio typ 1, 2, 3) 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki) szczepionką Pentaxim + HBV lub Hexacima. 	Średnia geometryczna (95% CI)
<i>Tregnaghi 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki) szczepionką Pentaxim + HBV lub Hexacima. 	Średnia geometryczna (95% CI)
Reaktogenność oraz bezpieczeństwo		
Utraty dzieci z badania		
<i>Ceyhan 2017</i>	Częstość występowania utrat pacjentów z badania ogółem, z powodu AEs oraz z okresu follow-up. Wyniki podawano jako liczby pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	Liczby i odsetki [^] , RR/RD (95% CI) [^]
<i>Tregnaghi 2011</i>	Częstość występowania utrat pacjentów z badania ogółem, z okresu follow-up. Wyniki podawano jako liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	Liczby i odsetki [^] , RR/RD (95% CI) [^]
Zgony		
<i>Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011</i>	Częstość występowania zgonów.	Liczby i odsetki pacjentów

Badanie	Omówienie	Sposób przedstawienia wyników
Ciężkie zdarzenia niepożądane		
<i>Ceyhan 2017</i>	Częstość występowania w czasie badania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs) oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z zastosowanym szczepieniem w okresie obserwacji wynoszącym 6 miesięcy po ostatnim szczepieniu pierwotnym.	Liczby [^] i odsetki, RR/RD (95% CI) [^]
<i>Tregnaghi 2011</i>	Częstość występowania w czasie badania ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs). Okres obserwacji – przez cały czas trwania badania.	Liczby i odsetki, RR/RD (95% CI) [^]
Miejscowe oraz ogólne niepożądane odczyny poszczepienne		
<i>Ceyhan 2017</i>	<p>Częstość występowania miejscowych – (tkliwość (ból), zaczerwienienie, obrzęk) oraz ogólnych - (gorączka, wymioty, płacz, senność, anoreksja, drażliwość), spodziewanych - <i>solicited</i> (predefiniowanych) oraz niespodziewanych – <i>non-solicited</i> (innych niż predefiniowane) odczynów poszczepiennych na podstawie dzienników wypełnianych przez rodziców lub opiekunów. Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne miejscowe były rejestrowane przez rodziców/opiekunów w okresie 7 dni po każdym szczepieniu. Natomiast niespodziewane NOP rejestrowane były do 30 dni od momentu podaniu każdej dawki ocenianych szczepionek.</p> <p>Każde dziecko było obserwowane przez 30 minut po szczepieniu celem monitorowania wystąpienia natychmiastowych, niespodziewanych odczynów poszczepiennych.</p> <p>Każde <u>spodziewane zdarzenia</u> (odczyny poszczepienne) zostały sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem. Wszystkie <u>miejscowe niespodziewane</u> zdarzenia zostały również sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem i dlatego określono je jako: <u>injection site reaction</u>. Natomiast w przypadku <u>niespodziewanych ogólnych</u> (ang. <u>systemic</u>) zdarzeń związek przyczynowy z otrzymaną szczepionką był analizowany przez badaczy.</p> <p>Wszystkie niepożądane odczyny poszczepienne były kategoryzowane pod kątem intensywności na: 1. stopnia nasilenia, 2 stopnia nasilenia, 3. stopnia nasilenia. W badaniu wyniki przedstawiono bez względu na stopień nasilenia oraz w 3. stopniu nasilenia odczynów poszczepiennych (definicje przedstawiono poniżej).</p> <p>Wyniki dla miejscowych NOP dla grupy Pentaxim + HBV zostały przedstawione osobno dla każdej szczepionki: tj. dla Pentaxim, Engerix-B (HBV) oraz Hexscima. Nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie.</p> <p>Wyniki podawano jako odsetki pacjentów wraz z 95% przedziałem ufności, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.</p>	Liczby i odsetki, RR/RD (95% CI) [^]
<i>Tregnaghi 2011</i>	<p>Częstość występowania miejscowych – (ból, zaczerwienienie, obrzęk, stwardnienie skóry) oraz ogólnych - <i>systemic</i> (gorączka, wymioty, płacz, senność, utrata apetytu, drażliwość), spodziewanych - <i>solicited</i> (predefiniowanych) oraz niespodziewanych – <i>non-solicited</i> (innych niż predefiniowane) odczynów poszczepiennych na podstawie dzienników wypełnianych przez rodziców lub opiekunów. Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne miejscowe były rejestrowane przez rodziców/opiekunów w okresie 7 dni po każdym szczepieniu. Natomiast niespodziewane NOP rejestrowane były do 30 dni od momentu podaniu każdej dawki ocenianych szczepionek.</p> <p>Każde dziecko było obserwowane przez 30 minut po szczepieniu celem monitorowania wystąpienia natychmiastowych odczynów poszczepiennych (w tym związanych z zastosowaną szczepionką).</p> <p><u>Spodziewane zdarzenia</u> (odczyny poszczepienne) miejscowe: ból, zaczerwienienie, obrzęk i stwardnienie skóry zostały sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem. Wszystkie niepożądane odczyny poszczepienne były kategoryzowane pod kątem intensywności na: łagodne (1. stopnia nasilenia), umiarkowane (2 stopnia nasilenia), poważne (3. stopnia nasilenia). W badaniu wyniki przedstawiono bez</p>	Liczby i odsetki [^] , RR/RD (95% CI) [^]

Badanie	Omówienie	Sposób przedstawienia wyników	
	<p>względem na stopień nasilenia oraz w 3. stopniu nasilenia odczynów poszczepiennych (definicje przedstawiono poniżej). Wyniki podawano jako odsetki pacjentów wraz z 95% przedziałem ufności, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.</p> <p>Odstąpiono od przedstawienia wyników dla poszczególnych miejscowych i ogólnych NOP ze względu, iż wyniki przedstawiono po podaniu każdej dawki szczepionki. Ponadto, wyniki dla miejscowych NOP dla ocenianej interwencji (tj. Pentaxim + HBV) zostały przedstawione osobno dla każdej szczepionki (osobno dla Pentaxim i osobno dla Engerix-B).</p>		
Definicje stopni nasilenia poszczególnych odczynów poszczepiennych			
<i>Tregnaghi 2011, Ceyhan 2017</i>	Punkt końcowy	Definicja (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)*	
	Ból	1. stopnia	niewielka reakcja dziecka w momencie dotknięcia kończyny
		2. stopnia	ból wywołujący płacz dziecka pojawiający się w momencie dotknięcia kończyny
		3. stopnia	ból wywołujący płacz dziecka pojawiający się w momencie dotknięcia kończyny i ograniczona ruchomość kończyny
	Zaczerwienie nie i obrzęk	1. stopnia	średnica zmiany w miejscu iniekcji < 2,5 cm
		2. stopnia	średnica zmiany w miejscu iniekcji ≥ 2,5-5 cm
		3. stopnia	średnica zmiany w miejscu iniekcji ≥ 5 cm
	Gorączka**	1. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> • temperatura ciała ≥ 37,4 °C–≤37,9 °C (Ceyhan 2017); • temperatura ciała 38 °C–≤37,5 °C (Tregnaghi 2011)
		2. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> • temperatura ciała > 38,0 °C–≤38,9 °C (Ceyhan 2017); • temperatura ciała >38,6°C –≤39,5°C (Tregnaghi 2011)
		3. stopnia	<ul style="list-style-type: none"> • temperatura ciała >39,9°C (Ceyhan 2017); • temperatura ciała >39,6°C (Tregnaghi 2011)
	Wymioty	1. stopnia	1 raz dziennie (Ceyhan 2017)
		2. stopnia	2-5 razy dziennie (Ceyhan 2017)
		1-2 stopień	1-5 razy dziennie (Tregnaghi 2011)
		3. stopnia	≥6 razy dziennie
	Płacz	1. stopnia	płacz trwający <1 godziny (Ceyhan 2017);
		2. stopnia	Płacz trwający 1-3 godzin (Ceyhan 2017);
		1-2 stopień	Płacz trwający ≤ 3 godzin (Tregnaghi 2011)
		3. stopnia	Płacz trwający > 3 godzin
	Senność	1.-stopień	Nasilona senność w porównaniu z normalną aktywnością (Ceyhan 2017);
		2. stopnia	Brak zainteresowania otoczeniem lub niebudzenie się na posiłek (Ceyhan 2017);
1-2 stopień		Nasilona senność w porównaniu z normalną aktywnością (Tregnaghi 2011);	
3. stopnia		Nasilona senność przez większość czasu dnia lub trudności z obudzeniem dziecka	
Utrata apetytu/ anoreksja[†]	1.-stopień	Przyjmowanie mniej jedzenia niż normalnie (Ceyhan 2017);	
	2 stopień.	Nie przyjmowanie 1-2 posiłków dziennie (Ceyhan 2017);	

Badanie	Omówienie		Sposób przedstawienia wyników
Drażliwość	1-2 stopień	Nie przyjmowanie 1-2 posiłków dziennie (Tregnaqhi 2011);	
	3. stopnia	Nie przyjmowanie ≥ 3 posiłków dziennie	
	1. stopnia	Łatwa do openowania drażliwość (Ceyhan 2017);	
	2. stopnia	Konieczność poświęcenia większej niż zwykle uwagi na zachowanie dziecka (Ceyhan 2017)	
	1-2 stopień	Łatwa do openowania drażliwość lub konieczność poświęcenia większej niż zwykle uwagi na zachowanie dziecka (Tregnaqhi 2011).	
	3. stopnia	Trudna do openowania drażliwość	

[^]Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów niniejszej analizy; ^{*}W przypadku braku wskazania badania, dana definicja dotyczy obu analizowanych badań; # definicje 2. i 3. stopnia nasilenia miejscowych i ogólnych NOP zaczerpnięte z publikacji Tregnaqhi 2012; [†] w badaniu Tregnaqhi 2011; ^{**}w badaniu Ceyhan 2017 temperatura ciepła mierzona w pachwinie, z kolei w badaniu Tregnaqhi 2011 mierzona *per rectum*

W ocenie skuteczności klinicznej włączonych badań oceniono takie punkty końcowe jak: wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji oraz średnią geometryczną stężenia (GMC) lub miana przeciwciał (GMT). Zarówno seroprotekcja jak i średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana (GMT) swoistych przeciwciał w surowicy znajdują się wśród surogatów, właściwych do oceny w badaniach klinicznych z użyciem szczepionek, wymienianych przez ekspertów EMA.

Analiza bezpieczeństwa w oparciu o włączone badania zawiera ocenę takich punktów końcowych jak: zgony (Ceyhan 2017), ciężkie zdarzenia niepożądane, utraty dzieci z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, utraty z okresu obserwacji), miejscowe/ogólne odczyny poszczepienne (z podziałem na spodziewane i niespodziewane). W przypadku oceny analizowanych odczynów poszczepiennych określono związek przyczynowy z analizowaną szczepionką.

Zastosowany w badaniach czas obserwacji wydaje się być słuszny i wystarczający do przedstawienia immunogenności (1 miesiąc po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego) oraz profilu bezpieczeństwa (6 miesięcy po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego).

W tabeli poniżej przedstawiono przepływ pacjentów we włączonych badaniach wraz z określeniem populacji uwzględnione w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 91 Przepływ pacjentów w badaniu (Ceyhan 2017, Tregnaqhi 2011)

Badanie	Przepływ pacjentów w badaniu	Pentaxim + HBV	Hexacima
Ceyhan 2017	Liczba pacjentów, poddanych randomizacji (ITT), N= 310 pts	155	155
	Liczba pacjentów uwzględniona w populacji PP [^] (immunogenność), n (% [*])	145 (93,5)	141 (91,0)
	Liczba pacjentów uwzględniona w populacji SAS ^{^^} (bezpieczeństwa), n (% [*])	152 (98,1)	153 (98,7)
Tregnaqhi 2011	Liczba pacjentów, poddanych randomizacji, N= 624 pts	312	312
	Liczba pacjentów uwzględniona w populacji PP [^] (immunogenność), n (% [*])	271 (86,9)	260 (83,3)
	Liczba pacjentów uwzględniona w populacji SAS ^{^^} (bezpieczeństwa), n (% [*])	312 (100)	311 (99,7)

^{*}Obliczone na podstawie dostępnych danych; [^]Populacja *per protocol* (PP) – wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy otrzymali 3 dawki szczepionki w ramach szczepienia pierwotnego oraz wobec, których nie stwierdzono odstępstw od protokołu badania; ^{^^}Populacja *safety analysis set* (SAS) – wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę szczepionki.

8.8. Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną w badaniach (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*) oceniano na podstawie przeprowadzonych badań serologicznych. W ocenie szczepienia pierwotnego próbki krwi z badania *Tregnaghi 2011* pobierano od dzieci przed pierwszą dawką szczepienia (w 2. miesiącu życia; 5 ml) i miesiąc (30 – 37 dni) po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia (w 7. miesiącu życia; 5 ml). Z kolei w badaniu *Ceyhan 2017* przed pierwszą dawką szczepienia pierwotnego pobierano 3 ml próbki krwi, a następnie 5 ml próbki miesiąc po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia. We włączonych badaniach analiza serologiczna przeprowadzona była przez *the Sanofi Pasteur Global Clinical Immunology Laboratory* w USA. W analizie nie uwzględniono wyników dotyczących fazy szczepienia uzupełniającego (*booster*), z uwagi na: 1) nieadekwatną interwencję: wszyscy pacjenci otrzymywali jedynie szczepionkę *Hexacima* (*Ceyhan 2017*) lub *Pentaxim* (*Tregnaghi 2012*); 2) brak oceny fazy szczepienia uzupełniającego w ramach porównania *Infranrix hexa* vs *Hexacima*.

Tabela poniżej zawiera poziomy analizowanych przeciwciał zapewniających seroprotekcję (ang. *cut-off*) wraz z podaniem testu służącego do jego oceny.

Tabela 92 Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/serokonwersję (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*)

Rodzaj przeciwciał		Badanie	
		<i>Ceyhan 2017</i>	<i>Tregnaghi 2011</i>
anty-błonica	Metoda oceny	Test neutralizacji	Test neutralizacji
	Poziom przeciwciał	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,1$ IU/ml ▪ $\geq 0,01$ IU/ml; ▪ $\geq 1,0$ IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,01$ IU/ml ▪ $\geq 0,1$ IU/ml ▪ $\geq 1,0$ IU/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja	
anty-PRP	Metoda oceny	Test radioimmunologiczny	Test radioimmunologiczny
	Poziom przeciwciał	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,15$ μg/ml ▪ ≥ 1 μg/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,15$ μg/ml ▪ ≥ 1 μg/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja	
anty-HBs	Metoda oceny	VITROS (komercyjny test do badania stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko HBs)	Test radioimmunologiczny - AUSAB
	Poziom przeciwciał	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 10 mIU/ml ▪ ≥ 100 mIU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 10 mIU/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja	
anty-tężec	Metoda oceny	ELISA	ELISA
	Poziom przeciwciał	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,01$ IU/ml ▪ $\geq 0,1$ IU/ml ▪ $\geq 1,0$ IU/ml 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ $\geq 0,01$ IU/ml ▪ $\geq 0,1$ IU/ml ▪ $\geq 1,0$ IU/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja	
anty-polio typ 1, 2, 3	Metoda oceny	Test neutralizacji	Test mikroneutralizacji
	Poziom przeciwciał	rozcieńczenie $\geq 1:8$	rozcieńczenie $\geq 1:8$
	Status serologiczny	Seroprotekcja	

Rodzaj przeciwciał		Badanie	
		<i>Ceyhan 2017</i>	<i>Tregnaghi 2011</i>
anty-PT oraz Anty-FHA	Metoda oceny	ELISA	ELISA
	Poziom przeciwciał	4-krotny wzrost stężenia przeciwciał po szczepieniu pierwotnym	4-krotny wzrost stężenia przeciwciał po szczepieniu pierwotnym
	Status serologiczny	Serokonwersja	

Wyniki dotyczące szczepienia pierwotnego przedstawione w podrozdziałach poniżej, dotyczą populacji *per-protocol* - obejmowała ona dzieci poddane randomizacji, które ukończyły pełny cykl szczepienia pierwotnego (trzy dawki szczepienia pierwotnego) i wobec, których nie stwierdzono odstępstw od protokołu badania.

Osiągnięcie poziomu przeciwciał równego lub wyższego niż wskazany w tabeli powyżej określono, jako zapewniające ochronę przez szczepionkę.

Autorzy badania *Tregnaghi 2011* wskazują, że w odniesieniu do krztuśca brak jest bezpośredniej korelacji pomiędzy poziomem przeciwciał, a uzyskaną ochroną - odpowiedź na szczepienie (serokonwersję) definiowano, jako uzyskanie co najmniej 4-krotnego wzrostu przeciwciał anty-PT i anty-FHA po zaszczepieniu pierwotnym 3 dawkami) względem wartości wyjściowych.

8.8.1. Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji)

W poniższej tabeli przedstawiono wszystkie zidentyfikowane dane pochodzące z obu włączonych badań (*Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*) dotyczące częstości wystąpienia wskaźnika seroprotekcji i/lub serokonwersji w okresie obserwacji wynoszącej 1 miesiąc po podaniu trzech dawek szczepionki (tj. po szczepieniu pierwotnym).

We włączonych badaniach analizowano seroprotekcje (wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał) zdefiniowaną jako stężenie przeciwciał:

- anty-HBs ≥ 10 mIU/ml (*Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*) i ≥ 100 mIU/ml (*Tregnaghi 2011*);
- anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ i ≥ 1 $\mu\text{g/ml}$: *Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*;
- anty-błonica $\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, ≥ 1 IU/ml: *Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*;
- anty-T $\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml: *Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*;
- anty-polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie $\geq 1:8$): *Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*;

oraz serokonwersją określano co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA po zaszczepieniu pierwotnym (*Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*). Dla zbieżnych punktów końcowych w kolejnych podrozdziałach przeprowadzono statystyczną agregację danych.

Tabela 93. Immunogenność: wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji oceniany w okresie obserwacji wynoszącym 1 msc po podaniu trzeciej dawki szczepionek: Pentaxim+ HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)

Rodzaj przeciwciał	Bodanie	Interwencja	N/n* (%)	(95% CI)	RB/OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE	
Wskaźnik seroprotekcji w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym									
Anty-HBs	≥10 mIU/ml	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	128/123 (96,1)	(91, 98,7)	1,02 (0,97; 1,08)	-	-	Wysoka
			Hexacima	134/126 (94,0)	(88,6; 97,4)				
	Tregnaghi 2011	Pentaxim + HBV	271/271 (100)	(98,6; 100)	7,74 (0,48; 124,11)±	-	-	Wysoka	
		Hexacima	260/258 (99,2)	(97,2; 99,9)					
≥100 mIU/ml	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	141/110 (78,1)	(70,0; 84,9)	1,20 (1,04; 1,40)	0,13 (0,03; 0,24)	8 (5; 34)	Wysoka	
		Hexacima	145/94 (64,9)	(56,2; 73,0)					
Anty-PRP	≥0,15 µg/ml	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	141/138 (97,8)	(93,8; 99,5)	1,08 (1,02; 1,14)	0,07 (0,02; 0,12)	15 (9; 50)	Wysoka
			Hexacima	145/132 (90,7)	(84,6; 95,0)				
	Tregnaghi 2011	Pentaxim+HBV	271/264 (97,4)	(94,7; 99,0)	1,03 (0,99; 1,07)	-	-	Wysoka	
		Hexacima	260/246 (94,6)	(91,1; 97,0)					
	≥1,0 µg/ml	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	141/108 (76,8)	(68,9; 83,6)	1,05 (0,92; 1,20)	-	-	Wysoka
			Hexacima	145/106 (72,9)	(64,7; 80,0)				
Tregnaghi 2011	Pentaxim+HBV	271/230 (85,0)	(80,1; 89,1)	1,01 (0,94; 1,09)	-	-	Wysoka		
	Hexacima	260/218 (83,7)	(78,7; 87,9)						
Anty-błonika	≥0,01 IU/ml	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	141/137 (97,1)	(92,7; 99,2)	0,98 (0,95; 1,01)	-	-	Wysoka
			Hexacima	145/144 (99,3)	(96,2; 100)				
	Tregnaghi 2011	Pentaxim+HBV	271/270 (99,6)	(98,0; 100)	0,14 (0,00; 7,11)±	-	-	Wysoka	
		Hexacima	260/260 (100)	(98,6; 100)					
	≥0,1 IU/ml	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	141/62 (44,2)	(35,8; 52,9)	1,30 (0,97; 1,75)	-	-	Wysoka
			Hexacima	145/49 (34,0)	(26,3; 42,4)				
Tregnaghi 2011	Pentaxim+HBV	271/184 (67,9)	(62,0; 73,4)	1,06 (0,94; 1,19)	-	-	Wysoka		
	Hexacima	260/167 (64,2)	(58,1; 70,1)						

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N/n* (%)	(95% CI)	RB/OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE	
≥1,0 IU/ml	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	141/1 (0,7)	(0,0; 4,0)	7,60 (0,15; 383,25)±	-	-	Wysoka	
		Hexacima	145/0 (0,0)	(0,0; 2,5)					
	Tregnaghi 2011	Pentaxim+HBV	271/16 (5,9)	(3,4; 9,4)	0,39 (0,23; 0,69)	-0,09 (-0,14; -0,04)	12 (8; 25)		
		Hexacima	260/39 (15,0)	(10,9; 19,9)					
Anty-tężec	≥ 0,01 IU/ml	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	141/141 (100)	(97,4; 100,0)	-	-	Wysoka	
			Hexacima	145/145 (100)	(97,5; 100)				
	Tregnaghi 2011	Pentaxim+HBV	271/271 (100)	(98,6; 100)	-	-	-	Wysoka	
		Hexacima	260/260 (100)	(98,6; 100)					
	≥ 0,1 IU/ml	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	141/139 (98,6)	(94,9; 99,8)	0,13 (0,01; 2,10)±	-	-	Wysoka
			Hexacima	145/145 (100)	(97,5; 100)				
		Tregnaghi 2011	Pentaxim+HBV	271/271 (100)	(98,6; 100)	-	-	-	
			Hexacima	260/260 (100)	(98,6; 100)				
≥1,0 IU/ml	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	141/46 (32,4)	(24,7; 40,8)	0,75 (0,56; 1,01)	-	-	Wysoka	
		Hexacima	145/63 (43,4)	(35,2; 51,9)					
	Tregnaghi 2011	Pentaxim+HBV	271/227 (83,8)	(78,8; 87,9)	0,99 (0,92; 1,06)	-	-		
		Hexacima	260/221 (85,0)	(80,1; 89,1)					
Anty-polio	Typ I	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	141/138 (97,9)	(92,5; 99,7)	1,00 (0,97; 1,03)	-	-	Wysoka
			Hexacima	145/142 (97,7)	(91,9; 99,7)				
		Tregnaghi 2011	Pentaxim+HBV	271/271 (100)	(98,6; 100)	-	-	-	
			Hexacima	260/260 (100)	(98,6; 100)				
	Typ II	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	141/136 (94,0)	(86; 98,0)	1,02 (0,97; 1,07)	-	-	Wysoka
			Hexacima	145/137 (94,7)	(86,9; 98,5)				
Tregnaghi 2011		Pentaxim+HBV	271/271 (100)	(98,6; 100)	-	-	-		
		Hexacima	260/260 (100)	(98,6; 100)					

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N/n* (%)	(95% CI)	RB/OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE	
Typ III	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	141/141 (100)	(95,4; 100,0)	7,34 (1,02; 52,67)±	-	-	Wysoka	
		Hexacima	145/141 (97,4)	(90,8; 99,7)					
	Tregnaghi 2011	Pentaxim+HBV	271/271 (100)	(98,6; 100)	-	-	-	Wysoka	
		Hexacima	260/260 (100)	(98,6; 100)					
Wskaźnik serokonwersji w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym									
Anty-krztusiec	Anty-PT	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	141/133 (94,2)	(89,0; 97,5)	1,01 (0,95; 1,07)	-	-	Wysoka
			Hexacima	145/136 (93,6)	(88,2; 97,0)				
		Tregnaghi 2011	Pentaxim+HBV	271/252 (92,9)	(88,9; 95,8)	1,01 (0,96; 1,06)	-	-	Wysoka
			Hexacima	260/239 (91,8)	(87,6; 95,0)				
	Anty-FHA	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	141/117 (83,1)	(75,7; 89,0)	1,01 (0,91; 1,12)	-	-	Wysoka
			Hexacima	145/119 (81,9)	(74,7; 87,9)				
		Tregnaghi 2011	Pentaxim+HBV	271/244 (90,0)	(85,5; 93,4)	0,97 (0,92; 1,02)	-	-	Wysoka
			Hexacima	260/242 (93,2)	(89,3; 96,0)				

* Obliczono na podstawie dostępnych danych; ±W sytuacji, gdy w jednej z porównywanych grup, zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów (100%), obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. Peto odds ratio)

Dla obu analizowanych szczepionek po pełnym cyklu szczepienia pierwotnego uzyskano całkowity ochronny poziom (100%) antygenów jedynie dla tężca ($\geq 0,01$ IU/ml), zarówno w badaniu *Ceyhan 2017*, jak i *Tregnaghi 2011*. Ponadto w badaniu *Tregnaghi 2011* całkowity ochronny poziom antygenów dla obu porównywanych szczepionek uzyskano także dla antygeny tężca ($\geq 0,1$ IU/ml) oraz polio (typ 1, 2, 3).

Dodatkowo, pełny ochronny poziom antygenów w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę Pentaxim + HBV uzyskano dla anty-HBs ≥ 10 mIU/ml (*Tregnaghi 2011*) oraz anty-polio typ 3 (*Ceyhan 2017*), a dla szczepionki Hexacima uzyskano dla anty-błonicy $\geq 0,01$ IU/ml (*Tregnaghi 2011*) oraz anty-tężca $\geq 0,1$ IU/ml.

W badaniu *Ceyhan 2017* ochronny poziom dla antygeny HBs z poziomem przeciwciał wynoszącym ≥ 100 mIU/ml, 1 msc po cyklu szczepień pierwotnych występował istotnie częściej u dzieci w grupie Pentaxim + HBV, niż w grupie Hexacima. Obliczona korzyść względna wynosi 1,20 (95% CI 1,04, 1,40), co oznacza, iż prawdopodobieństwo wystąpienia odpowiedzi na szczepienie w grupie Pentaxim + HBV dla antygeny HBs jest 1,20 razy większa od tego prawdopodobieństwa w grupie Hexacima. Oszacowana wartość NNT wynosi 8 (95% CI: 5; 34) i nie wykazuje istotności klinicznej.

W przypadku poziomu ochronnego dla antygeny Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ μ g/ml) po szczepieniu pierwotnym (*Ceyhan 2017*) również odnotowano znamienne statystycznie wyższą odpowiedź na szczepienie w grupie Pentaxim + HBV (97,8%), w porównaniu do grupy Hexacima (90,7%). Obliczone parametry EBM (RB, NNT) wynoszą: RB (95% CI)=1,08 (1,02, 1,14) i NNT=15 (9; 50), a zatem wykazują znamienność statystyczną na korzyść Pentaxim + HBV.

Natomiast, w badaniu *Tregnaghi 2011* wyższe wskaźniki seroprotekcji dla antygeny błonicy ($\geq 1,0$ μ g/ml) po 3 dawkach szczepienia pierwotnego uzyskano w grupie Hexacima. Obliczona korzyść względna wynosi 0,39 (95% CI: 0,23; 0,69), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia omawianego punktu końcowego jest 86% i 39% mniejsze w grupie Pentaxim + HBV, niż w grupie Hexacima.

W przypadku pozostałych parametrów dotyczących wystąpienia w analizowanych grupach dzieci immunogenności nie uzyskano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Należy zauważyć, że dla większości analizowanych antygenów wskaźnik seroprotekcji, jak i serokonwersji, w porównywanych grupach osiągnęły wysoki poziom.

Autorzy badania *Tregnaghi 2011* wskazują, że spełniona została zakładana hipoteza *non-inferiority* dla wszystkich przyjętych antygenów. A zatem szczepionka 6w1 Hexacima jest nie gorsza od szczepionki 5w1 Pentaxim z doszczepieniem HBV (Engerix-B) w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji/serokonwersji dla ocenianych antygenów (D, T, PT, FHA, HBs, PRP, polio typ 1, 2, 3) miesiąc po podaniu trzech dawek szczepień.

Ponadto należy wskazać, że obliczona przez autorów badania *Ceyhan 2017* różnica dla wskaźnika seroprotekcji anty-HBs ≥ 10 mIU/ml w przypadku porównania Hexacima vs Pentaxim + HBV wyniosła: -2,06 (95% CI: -7,83; 3,65). Dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności wynosi -7,83, a zatem mieści się w zakładanym zakresie i świadczy o spełnieniu zakładanej hipotezy. Szczepionka eksperymentalna Hexacima jest nie gorsza od szczepionki 5w1 Pentaxim z doszczepieniem HBV (Engerix-B) w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji dla antygeny HBs (z poziomem przeciwciał ≥ 10 mIU/mL) uzyskanego 1 msc po podaniu 3 dawki szczepienia pierwotnego.

Analiza wyników w zakresie zbieżnych punktów końcowych zostanie przedstawiona w kolejnych podrozdziałach.

8.8.1.1. Seroprotekcja dla antygeny HBs (anty-HBs ≥ 10 mIU/ml)

We włączonych badaniach (*Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*) porównujących szczepionkę Pentaxim + HBV ze szczepionką Hexacima analizowano wskaźnik seroprotekcji dla antygeny HBs z poziomem przeciwciał wynoszącym ≥ 10 mIU/ml. Szczegółowe dane zostały przedstawione poniżej.

Tabela 94 Seroprotekcja dla antygenu HBs (anty-HBs ≥ 10 mIU/ml) na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima)

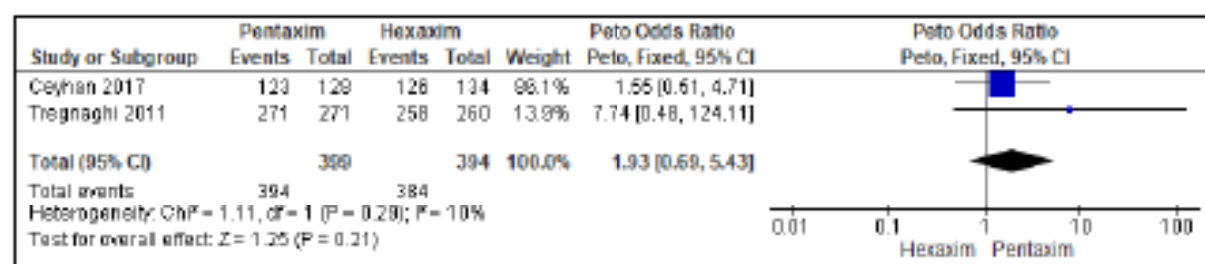
Rodzaj przeciwciał	Liczba badań	N [^]	N/n (%) [*]		Peto OR (95% CI) [*]	NNT/NNH (95% CI) [*]	GRADE
			Pentaxim + HBV	Hexacima			
anty-HBs ≥ 10 mIU/ml	2	793	399/394 (98,7)	394/384 (97,4)	1,93 (0,69; 5,43)	-	Wysoka

^{*}Wynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N[^] łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie

Bardzo wysoki odsetek dzieci (wynoszący około 98%) z obu porównywanych grup wytworzyło ochronne stężenie przeciwciał (seroprotekcję) w zakresie wirusowego zapalenia wątroby typu B po zastosowaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego.

Statystyczna agregacja danych dla omawianego punktu końcowego została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 29 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla antygenu HBs z poziomem przeciwciał ≥ 10 mIU/ml; Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)



Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia seroprotekcji dla antygenu HBs z poziomem przeciwciał ≥ 10 mIU/ml wynosi 1,93 (95% CI: 0,69; 5,43). Wynik nie osiągnął znamienności statystycznej ($p=0,21$). Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

8.8.1.2. Seroprotekcja dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$)

Włączone badania (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) porównujące szczepionkę Pentaxim z doszczepieniem HBV (Engerix-B) ze szczepionką Hexacima analizowały wskaźnik seroprotekcji w zakresie obecności antygenu Hib z poziomem przeciwciał wynoszącym $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 95 Seroprotekcja dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$) na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima)

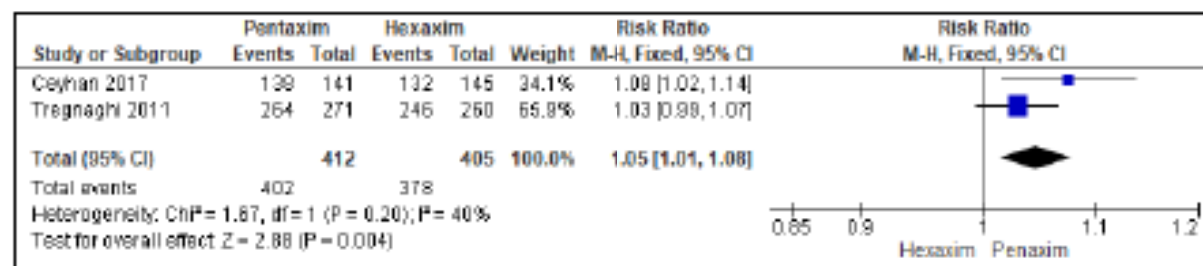
Rodzaj przeciwciał	Liczba badań	N [^]	N/n (%) [*]		RB (95% CI) [*]	NNT (95% CI)	GRADE
			Pentaxim + HBV	Hexacima			
anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$	2	817	412/402 (97,6)	405/378 (93,3)	1,05 (1,01; 1,08)	25 (15; 100) \pm	Wysoka

^{*}Wynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N[^] łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; \pm Obliczone na podstawie RD (95% CI) = 0,04 (0,01; 0,07)

Seroprotekcja (stężenie anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$) była obserwowana u wyższego odsetka dzieci przyjmujących szczepionkę Pentaxim z doszczepieniem HBV (97,6%), niż szczepionkę Hexacima (93,3%).

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby dzieci otrzymujących szczepionkę Pentaxim z doszczepieniem Engerix-B w porównaniu do dzieci otrzymujących szczepionkę Hexacima, u których zaobserwowano wystąpienie seroprotekcji dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$).

Wykres 30 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcji dla antygenu Hib z poziomem przeciwciał $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$; Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)



Przeprowadzona agregacja danych wykazała, że obliczona korzyść względna wystąpienia seroprotekcji dla antygenu Hib z poziomem przeciwciał $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ wynosi 1,05 (95% CI: 1,05; 1,08) i wykazuje istotność statystyczną ($p=0,004$) na korzyść szczepionki Pentaxim + HBV. Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia tego punktu końcowego w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę Pentaxim + HBV jest 1,05 razy większe od tego prawdopodobieństwa w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę Hexacima. Z uwagi na brak heterogeniczności danych do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych. Uzyskany parametr NNT jest równy 25 (95% CI: 15; 100), a zatem podając 25 dzieciom szczepionkę Pentaxim + HBV zamiast Hexacima w schemacie szczepienia pierwotnego można się spodziewać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku wystąpienia seroprotekcji dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$).

8.8.1.3. Seroprotekcja dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$)

W badaniach *Ceyhan 2017* oraz *Tregnaghi 2011* przedstawiono odsetki pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź immunologiczna (seroprotekcja) w zakresie antygenu Hib z poziomem przeciwciał anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$.

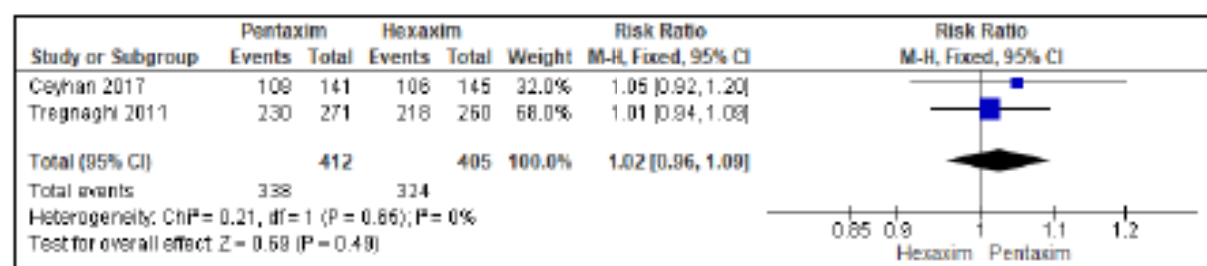
Tabela 96 Seroprotekcja dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$) na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima)

Rodzaj przeciwciał	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RB (95% CI) ^a	NNT/NNH (95% CI) ^a	GRADE
			Pentaxim + HBV	Hexacima			
anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$	2	817	412/338 (82,0)	405/324 (80,0)	1,02 (0,96; 1,09)	-	Wysoka

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie

Odsetek dzieci, u których została osiągnięta analizowana seroprotekcja (anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$) był wysoki, wynoszący co najmniej 80% (82% vs 80%). Metaanalizę łącznej liczby pacjentów dla omawianego punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 31 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja w odniesieniu do antygenu Hib z poziomem przeciwciał $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$; Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)



Metaanaliza z 2 badań RCT (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) wykazała, że korzyść względna wystąpienia seroprotekcji dla antygenu PRP z poziomem przeciwciał $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$ wynosi 1,02 (95% CI: 0,96; 1,09) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p=0,49$). Przeprowadzone testy ($I^2=0\%$) nie wykazały heterogeniczności wyników.

8.8.1.4. Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,01$ IU/ml)

Dane dotyczące liczby i odsetka dzieci, u których wystąpiła ocena wskaźnika seroprotekcji toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,01$ IU/ml) przedstawiono w obu analizowanych badaniach RCT. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 97 Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,01$ IU/ml) na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima)

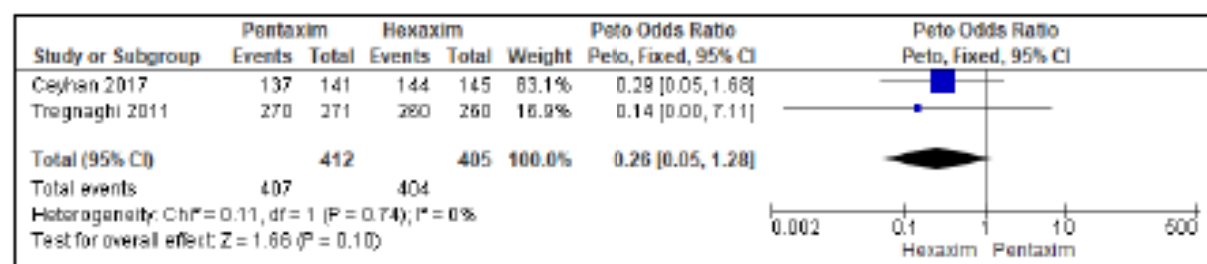
Rodzaj przeciwciał	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		Peto OR (95% CI) ^a	NNT/NNH (95% CI) ^a	GRADE
			Pentaxim + HBV	Hexacima			
anty-D $\geq 0,01$ IU/ml	2	817	412/407 (98,8)	405/404 (99,8)	0,26 (0,05; 1,28)	-	Wysoka

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy. N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie;

Prawie wszystkie dzieci wytworzyły ochronne stężenie przeciwciał (seroprotekcję) w zakresie antygenu błonicy (anty-D $\geq 0,01$ IU/ml) po zastosowaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego. Wyższą seroprotekcję uzyskano w grupie dzieci przyjmujących szczepionkę 6w1 (99,8%), niż 5w1 (98,8%).

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby dzieci otrzymujących szczepionkę Pentaxim + Engerix-B w porównaniu do dzieci otrzymujących szczepionkę Hexacima, u których zaobserwowano wystąpienie seroprotekcji dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,01$ IU/ml).

Wykres 32 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla toksoidu błoniczego, z poziomem przeciwciał $\geq 0,01$ IU/ml; Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)



Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy można stwierdzić, że iloraz szans (obliczony metodą Peto) wystąpienia seroprotekcji dla antygenu błonicy z poziomem przeciwciał $\geq 0,01$ IU/ml jest równy 0,26 (95% CI: 0,05; 1,28) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p=0,10$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników ($I^2=0\%$).

8.8.1.5. Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,1$ IU/ml)

W analizowanych badaniach (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) analizowano częstość wystąpienia wskaźnika seroprotekcji dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,1$ IU/ml) w analizowanym okresie obserwacji.

Tabela 98 Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,1$ IU/ml na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima)

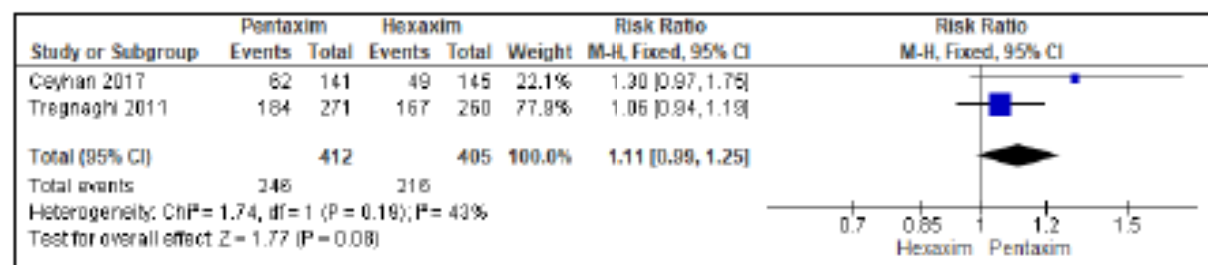
Rodzaj przeciwciał	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RB (95% CI) ^a	NNT/NNH (95% CI) ^a	GRADE
			Pentaxim + HBV	Hexacima			
anty-D $\geq 0,1$ IU/ml	2	817	412/246 (59,7)	405/216 (53,3)	1,11 (0,99; 1,25)	-	Wysoka

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie

Ponad połowa dzieci otrzymujących analizowane szczepionki wytworzyła seroprotekcję dla toksoidu błoniczego z poziomem przeciwciał $\geq 0,1$ IU/ml.

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy 2 badań (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) dotyczący częstości wystąpienia wskaźnika seroprotekcji dla antygenu błonicy (anty-D $\geq 0,1$ IU/ml).

Wykres 33 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla toksoidu błoniczego, z poziomem przeciwciał $\geq 0,1$ IU/ml; Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)



Obliczona korzyść względna (na podstawie przeprowadzonej metaanalizy) wystąpienia seroprotekcji dla antygenu błonicy z poziomem przeciwciał $\geq 0,1$ IU/ml wynosi 1,11 (95% CI: 0,99; 1,25) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p=0,08$). Nie stwierdzono heterogeniczności wyników.

8.8.1.6. Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 1,0$ IU/ml)

W analizowanych badaniach (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) analizowano częstość wystąpienia wskaźnika seroprotekcji dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 1,0$ IU/ml) w analizowanym okresie obserwacji.

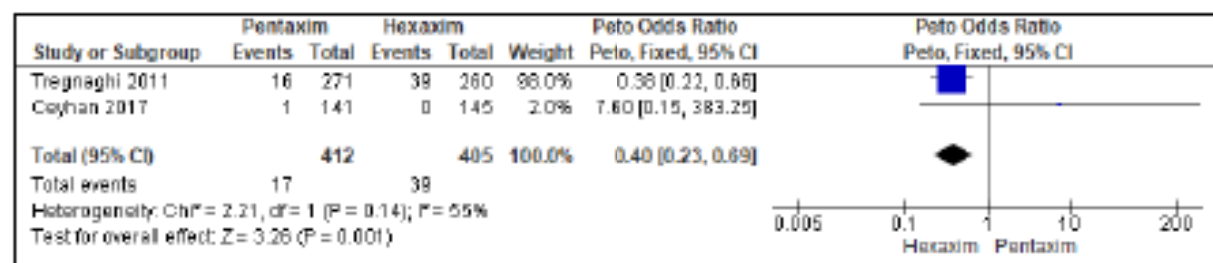
Tabela 99 Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 1,0$ IU/ml na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima)

Rodzaj przeciwciał	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		Peto OR (95% CI) ^a	NNT/NNH (95% CI) ^a	GRADE
			Pentaxim + HBV	Hexacima			
anty-D $\geq 1,0$ IU/ml	2	817	412/17 (4,1)	405/39 (9,6)	0,40 (0,23; 0,69)	-	Wysoka

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie;

Na poniższym wykresie przedstawiono wynik metaanalizy 2 badań (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) dotyczący częstości wystąpienia wskaźnika seroprotekcji dla antygeny błonicy (anty-D $\geq 1,0$ IU/ml).

Wykres 34 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla toksoidu błoniczego, z poziomem przeciwciał $\geq 1,0$ IU/ml; Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)



Obliczony (na podstawie przeprowadzonej metaanalizy) metodą Peto iloraz szans wystąpienia seroprotekcji dla antygeny błonicy z poziomem przeciwciał $\geq 1,0$ IU/ml wynosi 0,40 (95% CI: 0,23; 0,69) i wykazuje znamienności statystyczną (p=0,001) na korzyść szczepionki Hexacima. Nie stwierdzono heterogeniczności wyników (I²=55%).

8.8.1.7. Seroprotekcja dla antygeny tężca (anty-tężec $\geq 1,0$ IU/ml)

Włączone badania (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) porównujące szczepionkę Pentaxim z doszczepieniem HBV (Engerix-B) ze szczepionką Hexacima analizowały wskaźnik seroprotekcji w zakresie obecności antygeny tężca z poziomem przeciwciał wynoszącym $\geq 1,0$ IU/ml. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli.

Tabela 100 Seroprotekcja dla antygeny tężca ($\geq 1,0$ IU/ml) na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima)

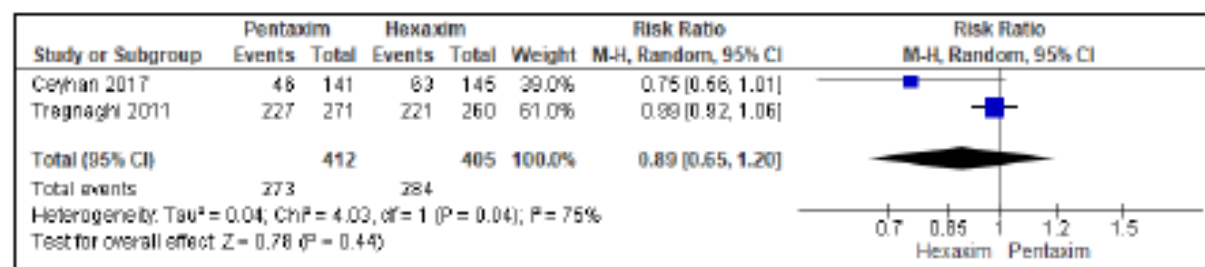
Rodzaj przeciwciał	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RB (95% CI) ^a	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
			Pentaxim + HBV	Hexacima			
anty-tężec $\geq 1,0$ IU/ml	2	817	412/273 (66,3)	405/284 (70,1)	0,89 (0,65; 1,20)	-	Wysoka

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie

Seroprotekcja (anty-tężec $\geq 1,0$ IU/ml) była obserwowana u zbliżonego odsetka w obu grupach, wynoszącego od 66,3% (Pentaxim+ HBV) do 70,1% (Hexacima).

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby dzieci otrzymujących szczepionkę Pentaxim z doszczepieniem Engerix-B w porównaniu do dzieci otrzymujących szczepionkę Hexacima, u których zaobserwowano wystąpienie seroprotekcji dla antygeny tężca $\geq 1,0$ IU/ml.

Wykres 35 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla antygenu tężca z poziomem przeciwciał $\geq 1,0$ IU/ml; Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)



Przeprowadzona agregacja danych wykazała, że obliczona korzyść względna wystąpienia seroprotekcji dla antygenu tężca z poziomem przeciwciał $\geq 1,0$ IU/ml wynosi 0,89 (95% CI: 0,65; 1,20) i nie wykazuje istotności statystycznej ($p=0,44$). Stwierdzono heterogeniczność danych ($I^2=75\%$), a zatem do metaanalizy wykorzystano model efektów losowych (model *random*). Nie zidentyfikowano przyczyn odnotowanej heterogeniczności statystycznej.

8.8.1.8. Serokonwersja dla antygenu krztuśca (anty-PT)

Włączone badania (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) porównujące szczepionkę Pentaxim z doszczepieniem HBV (Engerix-B) ze szczepionką Hexacima analizowały wskaźnik serokonwersji określany, jako co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 101 Serokonwersja dla antygenu krztuśca (anty-PT) na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima)

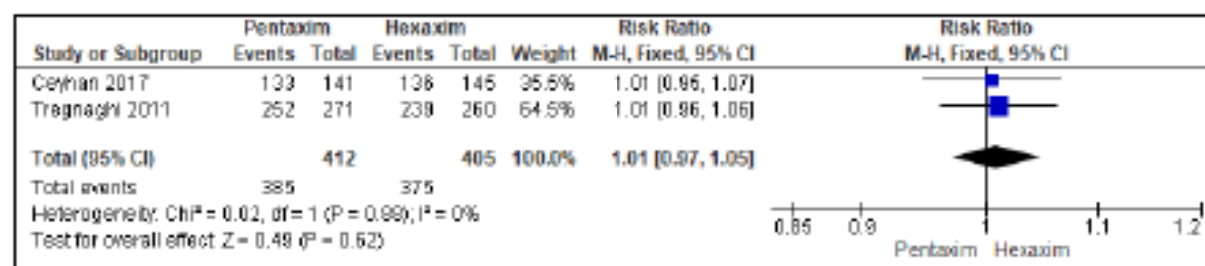
Rodzaj przeciwciał	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RB (95% CI) ^a	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
			Pentaxim + HBV	Hexacima			
anty-PT (4-krotny wzrost)	2	817	412/385 (93,4)	405/375 (92,6)	1,01 (0,97; 1,05)	-	Wysoka

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie;

Serokonwersja dla anty-PT była obserwowana u zbliżonego odsetka w obu grupach, wynoszącego nie mniej niż 92%.

Na poniższym wykresie przedstawiono metaanalizę łącznej liczby dzieci otrzymujących szczepionkę Pentaxim z doszczepieniem Engerix-B w porównaniu do dzieci otrzymujących szczepionkę Hexacima, u których zaobserwowano wystąpienie serokonwersji dla antygenu krztuśca (anty-PT).

Wykres 36 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła serokonwersja dla antygenu krztuśca (anty-PT); Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)



Przeprowadzona agregacja danych wykazała, że obliczona korzyść względna wystąpienia serokonwersji dla anty-PT wynosi 1,01 (95% CI: 0,97; 1,05) i nie wykazuje istotności statystycznej ($p=0,62$). Z uwagi na brak heterogeniczności danych, do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

8.8.1.9. Seroprotekcja dla antygeny krztuśca (anty-FHA)

W badaniach *Ceyhan 2017* oraz *Tregnaghi 2011* przedstawiono odsetki pacjentów, u których wystąpiła serokonwersja określana, jako co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-FHA.

Tabela 102 Seroprotekcja dla antygeny krztuśca (anty-FHA) na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima)

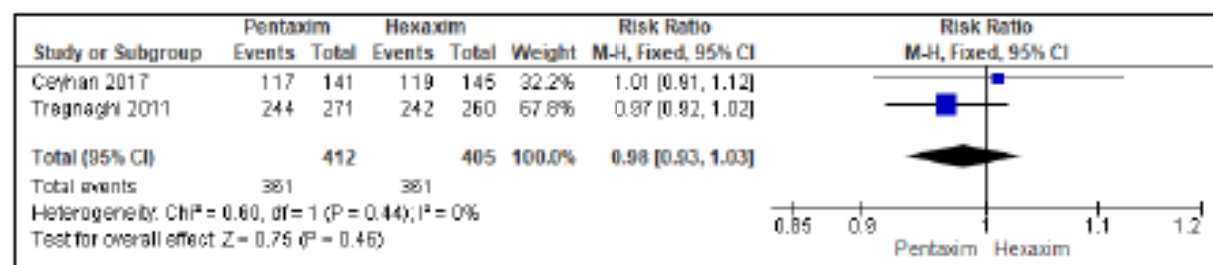
Rodzaj przeciwciał	Liczba badań	N [^]	N/n (%) [*]		RB (95% CI) [*]	NNT/NNH (95% CI) [*]	GRADE
			Pentaxim + HBV	Hexacima			
anty-FHA (4-krotny wzrost)	2	817	412/361 (87,6)	405/361 (89,1)	0,98 (0,93; 1,03)	-	Wysoka

^{*}Wynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N[^] łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie

Odsetek dzieci, u których została osiągnięta analizowana serokonwersja dla antygeny krztuśca (anty-FHA) była wysoka w obu grupach i wyniosła prawie 90%.

Metaanalizę łącznej liczby pacjentów dla omawianego punktu końcowego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 37 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła serokonwersja dla antygeny krztuśca (anty-FHA); Pentaxim + HBV vs Hexacima (*Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*)



Metaanaliza z 2 badań RCT (*Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*) wykazała, że korzyść względna wystąpienia serokonwersji dla anty-FHA wynosi 0,98 (95% CI: 0,93; 1,03) i nie wykazuje znamienności statystycznej ($p=0,46$). Przeprowadzone testy ($I^2=0\%$) nie wykazały heterogeniczności wyników.

8.8.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)

Dane z włączonych badań (*Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*) dotyczące oceny średniego geometrycznego stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT) zostały zamieszczone w poniższej tabeli. Wyniki przedstawiono w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego dla populacji PP.

Wyniki z badania *Ceyhan 2017* zostały przedstawione w postaci średniej geometrycznej stężenia przeciwciał (GMC), natomiast z badania *Tregnaghi 2011* jako średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) skierowanych przeciw antygenom szczepionek Pentaxim z doszczepieniem Engerix-B vs Hexacima, oddzielnie dla każdego

z porównywanych grup szczepionek. Miara rozrzutu analizowanych parametrów wyrażono w postaci 95% przedziału ufności.

Tabela 103 Średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana (GMT) przeciwciał skierowanych przeciw antygenom szczepionek Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)

Badanie	Średnia geometryczna (95% CI)				GRADE GMC/GMT ²	
	Ceyhan 2017 (GMC)		Tregnaghi 2011 (GMT)			
	Pentaxim + HBV (N=141)	Hexacima (N=145)	Pentaxim + HBV (N=271)	Hexacima (N=260)		
anty-HBs, mIU/ml	265 (205; 342)	149 (115; 191)	850 (741; 975)	1148 (962; 1369)	Wysoka /wysoka	
anty-błonica, IU/ml	0,091 (0,075; 0,110)	0,071 (0,060; 0,084)	0,175 (0,155; 0,199)	0,211 (0,178; 0,249)	Wysoka /wysoka	
anty-tężec, IU/ml	0,709 (0,625; 0,804)	0,839 (0,731; 0,962)	1,79 (1,66; 1,92)	2,29 (2,09; 2,51)	Wysoka /wysoka	
anty- polio*	typ 1 (≥1:8)	112 (85,4; 147)	102 (74,9; 138)	4198 (3595; 4901)	4091 (3452; 4848)	Wysoka /wysoka
	typ 2 (≥1:8)	78,2 (58,2; 105)	73,5 (52,9; 102)	3223 (2753; 3773)	3244 (2757; 3817)	Wysoka /wysoka
	typ 3 (≥1:8)	214 (159; 288)	133 (93,0; 190)	5502 (4608; 6570)	3839 (3197; 4610)	Wysoka /wysoka
anty- krztusiec, EU/ml	anty-PT	138 (22; 155)	123 (109; 139)	184 (170; 199)	155 (144; 167)	Wysoka /wysoka
	anty-FHA	69,3 (62,0; 77,6)	102 (90,4; 114)	156 (145; 168)	189 (175; 204)	Wysoka /wysoka
anty-PRP, µg/ml	2,37 (1,91; 2,94)	2,12 (1,62; 2,77)	3,93 (3,35; 4,62)	4,42 (3,61; 5,41)	Wysoka /wysoka	

GMC: średnia geometryczna stężenia przeciwciał (ang. geometric mean antibody concentration); GMT: średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. geometric mean titer); ¹ – dotyczy wyników dla badania Ceyhan 2017; ² - dotyczy wyników badania Tregnaghi 2011; W przypadku oceny dla antygeny polio w badaniu Ceyhan 2017 analizowano średnią geometryczną miana przeciwciał (GMT)

8.9. Bezpieczeństwo

We włączonych, randomizowanych badaniach klinicznych Ceyhan 2017 oraz Tregnaghi 2011, bezpośrednio porównujących szczepionkę 5w1 Pentaxim + Engerix-B ze szczepionką 6w1 Hexacima, analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- Zgony (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011);
- Utraty dzieci z badania: ogółem (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011), z powodu AEs (Ceyhan 2017) oraz utraty z okresu follow-up (Tregnaghi 2011);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011);
- Natychmiastowe odczyny poszczepienne (tj. zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie 30 minut po szczepieniu): Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011;
- Miejscowe (ang. injection site) odczyny poszczepienne ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia (Tregnaghi 2011);
- Ogólne (ang. systemic) odczyny poszczepienne ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011);
- Gorączka, wymioty, płacz, senność, utrata apetytu, drażliwość ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia (Ceyhan 2017);

- Spodziewane (ang. *solicited*) tj. predefiniowane zdarzenia niepożądane;
- Niespodziewane (ang. *non-solicited*) zdarzenia niepożądane (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*).

W przypadku oceny analizowanych odczynów poszczepiennych określono związek przyczynowy z analizowaną szczepionką.

Dla analizowanych zdarzeń niepożądanych (tzw. odczynów poszczepiennych) określono zakresy czasowe, w których zostały raportowane:

- Spodziewane (miejscowe i ogólne) niepożądane odczyny poszczepienne ogółem: do 7 dni po iniekcji;
- Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne 3. stopnia: pomiędzy kolejnymi wizytami: 1 i 2; 3 i 4 oraz 5 i 6 (*Tregnaghi 2011*);
- Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne: a) do 7 dni po iniekcji (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*); b) do 30 dni po iniekcji (*Ceyhan 2017*);
- Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne: a) 6 msc po podaniu ostatniej dawki w ramach szczepienia pierwotnego (*Ceyhan 2017*); b) 30 dni (1 miesiąc) po trzeciej dawce szczepienia pierwotnego (*Tregnaghi 2011*);
- Natychmiastowe odczyny poszczepienne: w czasie 30 minut po szczepieniu.

Jedynie w przypadku badania *Tregnaghi 2011* zastosowany okres obserwacji oceny miejscowych odczynów poszczepiennych 3. stopnia raportowano pomiędzy kolejnymi wizytami: 1 i 2; 3 i 4 oraz 5 i 6.

Według *Cochrane Handbook* terminologia stosowana do opisu działań lub zdarzeń niepożądanych jest często stosowana zamiennie i na podstawie publikacji nie można stwierdzić, czy autor opisuje zgodnie z GCP (ang. *good clinical practice* – dobra praktyka kliniczna) zdarzenie, czy działanie niepożądane, zatem w raporcie została przyjęta nazwa zdarzenie niepożądane (w rozumieniu niepożądany odczyn poszczepienny) z wyjątkiem, gdy autor publikacji wskazuje, że jest ono związane ze stosowaną interwencją. W takim przypadku jest to działanie niepożądane (*'reaction'*).

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji *safety analysis set* (SAS), czyli populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę szczepionki.

8.9.1. Zgony

Autorzy włączonych badań przedstawili dane dotyczące częstości wystąpienia zgonów. W czasie trwania obu badań (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*) nie odnotowano wystąpienia zgonów w analizowanej populacji dzieci.

8.9.2. Utrata pacjentów z badania

Autorzy włączonych badań *Ceyhan 2017* oraz *Tregnaghi 2011* przedstawili informację dotyczącą liczby i/lub odsetka dzieci utraconych z badania w okresie fazy szczepienia pierwotnego. Dodatkowo w badaniu *Tregnaghi 2011* analizowano częstość wystąpienia utraty dzieci z okresu obserwacji, a w badaniu *Ceyhan 2017* utraty dzieci z badania z powodu AEs.

Szczegółowe dane zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 104 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata dzieci z badania (faza szczepienia pierwotnego); Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)

Badanie	N/n (%)*		RR/OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
	Pentaxim+HBV	Hexacima				
Utrata dzieci z badania ogółem						
<i>Ceyhan 2017</i>	155/5 (3,2)	155/3 (1,9)	1,67 (0,41; 6,85)	-	-	Wysoka
<i>Tregnaghi 2011</i>	312/8 (2,6)	312/12 (3,8)	0,67 (0,28; 1,61)	-	-	Wysoka
Utrata dzieci z badania z powodu AEs						
<i>Ceyhan 2017</i>	155/0 (0,0)	155/0 (0,0)	-	-	-	Wysoka
Utrata dzieci z okresu follow-up						
<i>Tregnaghi 2011</i>	312/0 (0,0)	312/3 (0,96)	0,13 (0,01; 1,30)±	-	-	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ±W sytuacji, gdy w jednej z porównywanych grup, zdarzenie nie wystąpiło, obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. Peto odds ratio).

W obu badaniach, częstość wystąpienia rezygnacji dzieci ogółem (dotyczy fazy szczepienia pierwotnego) były zbliżone oraz bardzo niskie (<4%).

Na podstawie powyższych danych można ponadto stwierdzić, że w badaniu *Ceyhan 2017* nie odnotowano wystąpienia utrat dzieci z badania z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

W kolejnym podrozdziale przeprowadzono statystyczną agregację danych dla utraty dzieci z badania ogółem.

8.9.2.1. Utrata dzieci z badania ogółem

W poniższej tabeli przedstawiono łączną liczbę dzieci wraz z odsetkami, które utracono z badania ogółem w ramach porównania Pentaxim + HBV vs Hexacima.

Tabela 105 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata dzieci z badania ogółem (faza szczepienia pierwotnego); Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)

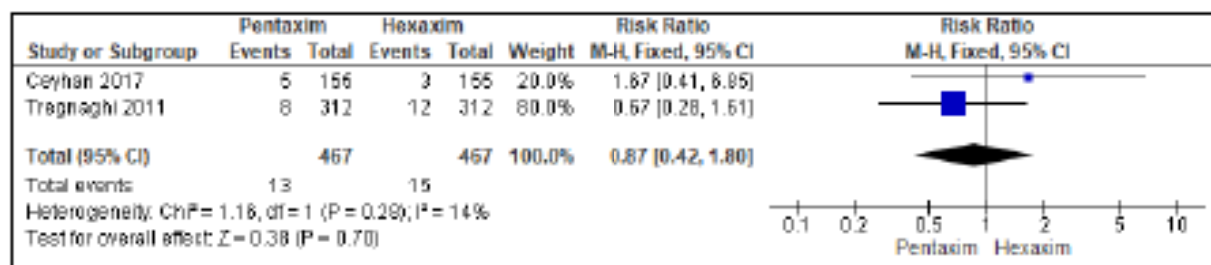
Punkt końcowy	Liczba badań	N ^a	N/n (%)*		RR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	GRADE
			Pentaxim+HBV	Hexacima			
Utrata dzieci z badania ogółem	2	934	467/13 (2,8)	467/15 (3,2)	0,87 (0,42; 1,80)	-	Wysoka

*Wynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a – łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie

Częstość wystąpienia utraty dzieci z badania ogółem była podobna w analizowanych grupach.

Statystyczna agregacja danych dla omawianego punktu końcowego została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 38 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, które utracono z badań RCT (faza szczepienia pierwotnego); Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)



Obliczone ryzyko względne wystąpienia utraty dzieci z badania ogółem wynosi 0,87 (95% CI: 0,42; 1,80) i nie wykazuje znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami. Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

8.9.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W obu włączonych badaniach (Ceyhan 2017 oraz Tregnaghi 2011) przedstawiono wyniki dotyczące wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, tzn. ciężkich odczynów poszczepiennych (SAEs). Autorzy badania Tregnaghi 2011 wskazują, że częstość występowania ciężkich odczynów poszczepiennych była podobna w obu grupach oraz żadne z raportowanych SAEs nie było związane z zastosowanym szczepieniem.

Szczegółowe dane w zakresie omawianego punktu końcowego przedstawiono poniżej.

Tabela 106 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie odczyny poszczepienne (SAEs); Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)

Badanie	Okres obserwacji	N/n (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
		Pentaxim + HBV	Hexacima				
Ciężkie odczyny poszczepienne							
Tregnaghi 2011	przez cały czas trwania badania	312/22 (7,1)	311/19 (6,1)	1,51 (0,26; 8,91)	-	-	Wysoka
Ceyhan 2017	do 6 msc po szczepieniu pierwotnym	152/3 (2,0)	153/2 (1,3)	1,15 (0,64; 2,09)	-	-	Wysoka
Wyniki metaanalizy							
Tregnaghi 2011 Ceyhan 2017		464/25 (5,4*)	464/21 (4,5*)	1,19 (0,68; 2,08)	-	-	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; *tj. po podaniu ostatniej (trzeciej) dawki w ramach szczepienia pierwotnego

W próbie klinicznej Tregnaghi 2011 odnotowano wyższą częstość wystąpienia ciężkich odczynów poszczepiennych (6,1% - 7,1%), niż w badaniu Ceyhan 2017 (1,3% - 2%), przy czym rozkład pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w obrębie każdego z badań był podobny.

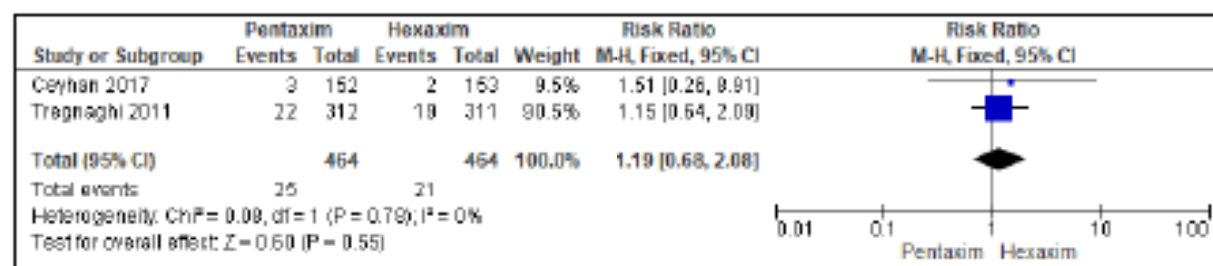
Autorzy badania Tregnaghi 2011 wskazują, że większość obserwowanych SAEs to choroby zakaźne powszechnie diagnozowane w okresie niemowlęcym (np. zapalenie oskrzeli, zapalenie żołądka i jelit i zapalenie płuc). Z kolei w badaniu Ceyhan 2017 odnotowano wystąpienie odoskrzelowego zapalenia płuc i infekcję górnych dróg

oddechowych w grupie Hexacima (2 dzieci) oraz zapalenia oskrzelików, odoskrzelowego zapalenia płuc oraz wypadku drogowego w grupie Pentaxim + HBV (3 dzieci).

Istotnym jest fakt, iż w obu badaniach wskazano, że wszystkie odnotowane SAEs były nie związane z zastosowanym szczepieniem.

Statystyczna agregacja danych dla omawianego punktu końcowego została przedstawiona na poniższym wykresie.

Wykres 39 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiły ciężkie odczyny poszczepienne; Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)



Obliczone ryzyko względne wystąpienia ciężkich odczynów poszczepiennych wynosi 1,19 (95% CI: 0,68; 2,08) i nie wykazuje znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami. Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

8.9.4. Natychmiastowe odczyny poszczepienne

W obu włączonych badaniach (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) każde dziecko było obserwowane przez 30 minut po szczepieniu celem monitorowania wystąpienia natychmiastowych zdarzeń niepożądanych (ang. *immediate adverse events*), tj. natychmiastowych odczynów poszczepiennych. Autorzy próby klinicznej Ceyhan 2017 wskazują, iż nie odnotowano wystąpienia natychmiastowych zdarzeń niepożądanych w analizowanych grupach.

Dane dotyczące wyników z badania Tregnaghi 2011 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 107 Analiza profilu bezpieczeństwa: natychmiastowe odczyny poszczepienne; Pentaxim+HBV vs Hexacima (Tregnaghi 2011)

Badanie	Okres obserwacji	N/n (%*)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
		Pentaxim + HBV	Hexacima				
Natychmiastowe odczyny poszczepienne – po szczepieniu pierwotnym							
Tregnaghi 2011	30 min. po szczepieniu	312/7 (2,2)	312/16 (5,1)	0,42 (0,17; 1,05)	-	-	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

W badaniu Tregnaghi 2011 natychmiastowe odczyny poszczepienne obserwowano u 16 dzieci otrzymujących szczepionkę 6w1 (Hexacima) oraz u 7 dzieci przyjmujących szczepionkę 5w1 (Pentaxim+ Engerix-B). Natychmiastowym odczynem poszczepiennym było zaczerwienienie (rumień). Innych rodzajów natychmiastowych odczynów poszczepiennych nie odnotowano. Większość raportowanych epizodów omawianego zdarzenia niepożądanego było o umiarkowanym stopniu nasilenia.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia natychmiastowych odczynów poszczepiennych wynosi 0,42 (95% CI: 0,17; 1,05) i nie wykazuje znamienności statystycznej.

8.9.5. Niespodziewane odczyny poszczepienne

W badaniach *Ceyhan 2017* oraz *Tregnaghi 2011* raportowano wystąpienie niespodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (niespodziewane NOP) obserwowanych do 7 dni (*Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*) lub do 30 dni po każdym szczepieniu (*Ceyhan 2017*). Szczegółowe dane zawarto w tabeli.

Tabela 108 Analiza profilu bezpieczeństwa: niespodziewane odczyny poszczepienne; Pentaxim+HBV vs Hexacima (*Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*)

Badanie	Okres obserwacji	N/n (%)		RR/OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
		Pentaxim + HBV	Hexacima				
Niespodziewane odczyny poszczepienne ogółem							
<i>Ceyhan 2017</i>	do 7 dni po szczepieniu pierwotnym	152/9* (5,9)	153/5* (3,3)	1,81 (0,62; 5,28)	-	-	Wysoka
<i>Tregnaghi i 2011</i>		312/70 (22,4)	311/77 (24,8)	0,91 (0,68; 1,20)	-	-	Wysoka
<i>Ceyhan 2017</i>	do 30 dni po szczepieniu	<19%		-	-	-	Średnia ¹
Niespodziewane odczyny poszczepienne związane z zastosowanym szczepieniem							
<i>Ceyhan 2017</i>	do 7 dni po szczepieniu pierwotnym	152/1 (0,7*)	153/0 (0,0)	7,44 (0,15; 374,85)±	-	-	Wysoka
<i>Tregnaghi i 2011</i>		312/11 (3,5)	311/12 (3,9)	0,91 (0,41; 2,04)	-	-	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych; ±W sytuacji, gdy w jednej z porównywanych grup, zdarzenie nie wystąpiło, obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. *Peto odds ratio*)

W próbie klinicznej *Ceyhan 2017* odnotowano około 4-krotnie niższą częstość wystąpienia niespodziewanych odczynów poszczepiennych w 7-dniowym okresie *follow-up* (<5,9%), niż w badaniu *Tregnaghi 2011* (<24,8%). Należy jednak zauważyć, iż spośród odnotowanych niespodziewanych odczynów poszczepiennych obserwowanych w badaniu *Tregnaghi 2011*, jedynie 3 zostały uznane za poważne i wystąpiły one jedynie w grupie Hexacima (epizod zaparcia, epizod obrzęku obwodowego i zaczerwienienia oraz ostra reakcja zapalna w miejscu iniekcji).

Z uwagi na fakt, iż w próbie klinicznej *Ceyhan 2017* nie podano szczegółowych danych dotyczących liczby i/lub odsetka szczepionych dzieci, u których w okresie obserwacji do 7 dni po przyjęciu szczepienia, raportowano wystąpienie niespodziewanych odczynów poszczepiennych, niemożliwe było przeprowadzenie dalszych obliczeń statystycznych. Autorzy badania wskazują, że odsetek dzieci, u których wystąpił analizowany punkt końcowy w obu grupach wynosił <19%.

Należy zauważyć, że częstość wystąpienia niespodziewanych odczynów poszczepiennych związanych z zastosowanym szczepieniem był niska w obu badaniach i nie przekraczała 4%. Autorzy badania *Ceyhan 2017* odnotowali jedynie wystąpienie pojedynczego epizodu biegunki u dziecka przyjmującego szczepionkę 5w1.

W zakresie wszystkich ww. parametrów nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami. W przypadku oceny wystąpienia dla 7-dniowego okresu *follow-up* niespodziewanych odczynów poszczepiennych ogółem oraz związanych z zastosowanym szczepieniem przeprowadzono statystyczną agregację danych.

8.9.5.1. Niespodziewane odczyny poszczepienne w 7-dniowym okresie *follow-up*

W poniższej tabeli przedstawiono łączną liczbę dzieci wraz z odsetkami, u których w okresie obserwacji wynoszącym 7 dni po każdym szczepieniu wystąpiły niespodziewane odczyny poszczepienne. Wyniki pochodzą z 2 badań RCT (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*) bezpośrednio porównujących szczepionki: Pentaxim + HBV vs Hexacima.

Tabela 109 Analiza profilu bezpieczeństwa: niespodziewane odczyny poszczepienne (ogółem, związane z zastosowanym szczepieniem) w 7-dniowym okresie *follow-up*; Pentaxim+HBV vs Hexacima (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*)

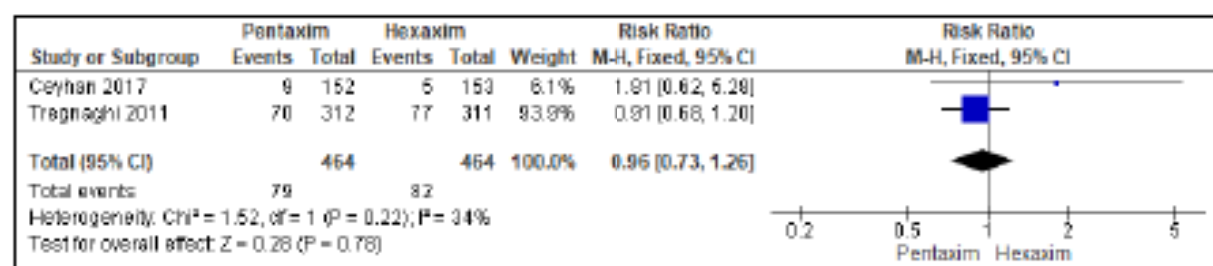
Badania	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RR/OR± (95% CI) ^a	NNT (95% CI) ^a	GRADE
			Pentaxim + HBV	Hexacima			
Niespodziewane odczyny poszczepienne ogółem							
<i>Ceyhan 2017</i> <i>Tregnaghi 2011</i>	2	928	464/79 (17,0)	464/82 (17,7)	0,96 (0,73; 1,26)	-	Wysoka
Niespodziewane odczyny poszczepienne związane z zastosowanym szczepieniem							
<i>Ceyhan 2017</i> <i>Tregnaghi 2011</i>	2	928	464/12 (2,6)	464/12 (2,6)	1,00 (0,44; 2,25) [±]	-	Wysoka

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a – łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; ±W sytuacji, gdy w jednej z porównywanych grup, zdarzenie nie wystąpiło, obliczono iloraz szans metodą Peto (ang. *Peto odds ratio*);

Zarówno częstość wystąpienia niespodziewanych odczynów poszczepiennych ogółem, jak i związanych z zastosowanym szczepieniem była zbliżona w porównywanych grupach. Odsetki dzieci, u których wystąpiły niespodziewane reakcje poszczepienne (tj. niespodziewane odczyny poszczepienne związane z zastosowanym szczepieniem) były bardzo niskie (2,6%) oraz identyczne w obu grupach.

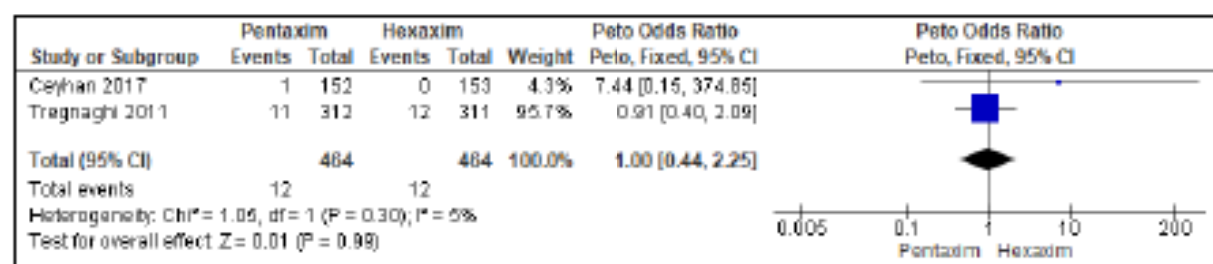
Statystyczna agregacja danych dla omawianych punktów końcowych została przedstawiona na poniższych wykresach.

Wykres 40 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiły niespodziewane odczyny poszczepienne ogółem w 7-dniowym okresie *follow-up*; Pentaxim+HBV vs Hexacima (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*)



Metaanaliza dwóch badań RCT wykazała, że obliczone ryzyko względne wystąpienia niespodziewanych odczynów poszczepiennych ogółem wynosi 0,96 (95% CI: 0,73; 1,26). Uzyskany wynik jest nieistotny statystycznie (p=0,78). Z uwagi na brak heterogeniczności danych (I²=34%) do metaanalizy wykorzystano model efektów stałych.

Wykres 41 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiły niespodziewane odczyny poszczeniowe związane z zastosowanym szczepieniem w 7-dniowym okresie follow-up; Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)



Obliczony metodą Peto iloraz szans wystąpienia niespodziewanych odczynów poszczeniowych związanych z zastosowanym szczepieniem wynosi 1,00 (95% CI: 0,44; 2,25). Wynik nie osiągnął znamienności statystycznej ($p=0,99$). Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

8.9.6. Miejscowe niepożądane odczyny poszczeniowe

Autorzy obu włączonych badań (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) przedstawili wyniki dotyczące wystąpienia miejscowych, spodziewanych odczynów poszczeniowych. Każde raportowane spodziewane niepożądane odczyny poszczeniowe zostały sklasyfikowane jako związane z zastosowanym szczepieniem. Okres obserwacji spodziewanych niepożądanych odczynów poszczeniowych ogółem wynosił do 7 dni po iniekcji. Jedynie w przypadku badania Tregnaghi 2011 zastosowany okres obserwacji miejscowych odczynów poszczeniowych 3. stopnia raportowano pomiędzy kolejnymi wizytami: 1 i 2; 3 i 4 oraz 5 i 6.

Należy również podkreślić, że w badaniu Ceyhan 2017 wyniki dla miejscowych NOP zostały przedstawione osobno dla każdej szczepionki: tj. dla Pentaxim, Engerix-B (HBV) oraz Hexacima. Nie przedstawiono danych w obrębie grup, dla których zastosowano randomizację (tj. Hexacima vs Pentaxim + HBV), a zatem nie zostały one uwzględnione w niniejszej analizie. Z kolei w próbie klinicznej Tregnaghi 2011 zaprezentowano wyniki po każdej z dawek stosowanych szczepionek (brak danych po 3 dawkach szczepienia pierwotnego, jak to miało miejsce w ramach bezpośredniego porównania dla Infanrix hexa vs Hexacima).

W poniższej tabeli uwzględniono jedynie wyniki pochodzące z badania Tregnaghi 2011.

Tabela 110 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe odczyny poszczeniowe (ogółem, 3. stopnia); Pentaxim+HBV vs Hexacima (Tregnaghi 2011)

Badanie	Okres obserwacji	N/n* (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
		Pentaxim + HBV	Hexacima				
Miejscowe odczyny poszczeniowe ogółem							
Tregnaghi 2011	do 7 dni po szczepieniu	312/260 (83,3)	311/280 (90,0)	0,93 (0,87; 0,98)	-0,07 (-0,12; -0,01)	15 (9; 100)	Wysoka
Miejscowe odczyny poszczeniowe 3. stopnia (tj. poważnych)							
Tregnaghi 2011	Pomiędzy V1, a V6 [^]	312/54 (17,3)	311/109 (35,0)	0,49 (0,37; 0,66)	-0,18 (-0,25 -0,11)	6 (4; 10)	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; [^]Okres obserwacji w przypadku miejscowych NOP 3. stopnia. raportowano pomiędzy kolejnymi wizytami: 1 i 2; 3 i 4 oraz 5 i 6.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że częstość wystąpienia miejscowych odczynów

poszczepiennych ogółem (83,3% vs 90%) oraz poważnych miejscowych odczynów poszczepiennych (17,3% vs 35%) była istotnie mniejsza w grupie Pentaxim + HBV, niż w grupie Hexacima.

Obliczone ryzyka względne dla obu omawianych zdarzeń niepożądanych wykazują znamienność statystyczną na korzyść szczepionki Pentaxim + HBV i wynoszą: 0,93 (95% CI: 0,87; 0,98) dla miejscowych odczynów poszczepiennych ogółem oraz 0,49 (95% CI: 0,37; 0,66) dla miejscowych odczynów poszczepiennych 3. stopnia. Jedynie w przypadku poważnych miejscowych odczynów poszczepiennych obliczony parametr NNT wynoszący 6 (95% CI: 4; 10) wykazuje istotność kliniczną. A zatem, podając 6 dzieciom Pentaxim + HBV zamiast Hexacima w schemacie szczepienia pierwotnego uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia poważnego miejscowego odczynu poszczepiennego.

8.9.7. Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne

Poniższa tabela prezentuje dostępne dane dotyczące spodziewanych ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) raportowanych w 2 badaniach RCT (*Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*) włączonych do analizy porównującej szczepionki: Pentaxim + HBV vs Hexacima. Należy podkreślić, iż każde spodziewane odczyny poszczepienne zostały sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem. Uwzględniony w niniejszej analizie okres obserwacji spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych wynosił do 7 dni po iniekcji (zbieżny z danymi dla porównania *Infanrix hexa* vs *Hexacima*). Jedynie w przypadku badania *Tregnaghi 2011* zastosowany okres obserwacji ogólnych odczynów poszczepiennych 3. stopnia raportowano pomiędzy kolejnymi wizytami: 1 i 2; 3 i 4 oraz 5 i 6.

Częstość wystąpienia poszczególnych ogólnych spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (tj. gorączka, wymioty, płacz, senność, utrata apetytu, drażliwość) po 3 dawkach szczepienia pierwotnego oraz w podziale na grupy poddane procesowi randomizacji przedstawiono jedynie w badaniu *Ceyhan 2017*.

Odstąpiono od przedstawienia wyników dla poszczególnych ogólnych NOP z próby klinicznej *Tregnaghi 2011* ze względu, iż dane przedstawiono po podaniu każdej dawki szczepionki.

W próbie klinicznej *Tregnaghi 2011* odnotowano wyższą częstość wystąpienia ogólnych, spodziewanych NOP ogółem (ok. 92%), niż w badaniu *Ceyhan 2017* (76,3%-81,7%), przy czym rozkład pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi w obrębie każdego z badań był zbliżony. Z kolei, odsetki wystąpienia omawianego punktu końcowego w 3. stopniu nasilenia w obu badaniach były istotnie niższe w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę 5w1 z doszczepieniem HBV (24,3%-30,8%), niż w grupie *Hexacima* (36,6%-40,2%).

Autorzy badania *Tregnaghi 2011* wskazują, że profil bezpieczeństwa obu porównywalnych interwencji był zbliżony. Natomiast autorzy badania *Ceyhan 2017* profil bezpieczeństwa porównywanych szczepionek określili, jako dobry. Najczęściej odnotowanym ogólnym NOP była drażliwość.

Częstość wystąpienia gorączki ogółem oraz płaczu ogółem (*Ceyhan 2017*) była niższa w grupie Pentaxim + HBV, niż w grupie *Hexacima*.

Częstość wystąpienia pozostałych analizowanych odczynów poszczepiennych (bez względu na stopień nasilenia oraz w 3. stopniu nasilenia) była porównywalna pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

Statystyczną agregację danych przedstawiono w kolejnym podrozdziale.

Tabela 111 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne; Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)

NOP	Badanie	Interwencja	N/n* (%)	(95% CI)	RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE	
Ogólne (ang. systemic) niepożądane odczyny poszczepienne (spodziewane, związane ze szczepieniem)									
Ogółem	Ogółem	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	152/116 (76,3)	(68,7; 82,8)	0,93 (0,83; 1,05)	-	-	Wysoka
			Hexacima	153/125 (81,7)	(74,6; 87,5)				
		Tregnaghi 2011	Pentaxim + HBV	312/285 (91,3)	(87,7; 94,2)	0,99 (0,94; 1,04)	-	-	Wysoka
			Hexacima	311/287 (92,3)	(88,7; 95,0)				
	3. stopnia	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	152/37 (24,3)	(17,8; 32,0)	0,67 (0,47; 0,94)	-0,12 (-0,22; -0,02)	9 (5; 50)	Wysoka
			Hexacima	153/56 (36,6)	(29,0; 44,8)				
		Tregnaghi 2011 ^a	Pentaxim + HBV	312/96 (30,8)	(25,7; 36,2)	0,77 (0,62; 0,95)	-0,09 (-0,17; -0,02)	12 (6; 50)	Wysoka
			Hexacima	311/125 (40,2)	(34,7; 45,9)				
Gorączka	Ogółem	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	152/43 (28,3)	(21,3; 36,2)	0,69 (0,50; 0,94)	-0,13 (-0,23; -0,02)	8 (4; 50)	Wysoka
			Hexacima	153/63 (41,2)	(33,3; 49,4)				
	3. stopnia	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	152/3 (2,0)	(0,4; 5,7)	1,51 (0,26; 8,91)	-	-	Wysoka
			Hexacima	153/2 (2,0)	(0,4; 5,6)				
Wymioty	Ogółem	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	152/69 (45,4)	(37,3; 53,7)	0,90 (0,71; 1,14)	-	-	Wysoka
			Hexacima	153/77 (50,3)	(42,1; 58,5)				
	3. stopnia	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	152/19 (12,5)	(7,7; 18,8)	0,71 (0,41; 1,22)	-	-	Wysoka
			Hexacima	153/27 (17,6)	(12,0; 24,6)				

Płacz	Ogółem	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	152/62 (40,8)	(32,9; 49,0)	0,73 (0,58; 0,93)	-0,15 (-0,26; -0,04)	7 (4; 25)	Wysoka
			Hexacima	153/85 (55,6)	(47,3; 63,6)				
	3. stopnia		Pentaxim + HBV	152/16 (10,5)	(6,1; 16,5)	0,62 (0,35; 1,11)	-	-	Wysoka
			Hexacima	153/26 (17,0)	(11,4; 23,9)				
Senność	Ogółem	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	152/71 (46,7)	(38,6; 55,0)	1,05 (0,82; 1,34)	-	-	Wysoka
			Hexacima	153/68 (44,4)	(36,4; 52,7)				
	3. stopnia		Pentaxim + HBV	152/11 (7,2)	(3,7; 12,6)	1,58 (0,63; 3,97)	-	-	Wysoka
			Hexacima	153/7 (4,6)	(1,9; 9,2)				
Utrata apetytu	Ogółem	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	152/71 (46,7)	(38,6; 55,0)	0,98 (0,77; 1,24)	-	-	Wysoka
			Hexacima	153/73 (47,7)	(39,6; 55,9)				
	3. stopnia		Pentaxim + HBV	152/12 (7,9)	(4,1; 13,4)	0,75 (0,37; 1,54)	-	-	Wysoka
			Hexacima	153/16 (10,5)	(6,1; 16,4)				
Drażliwość	Ogółem	Ceyhan 2017	Pentaxim + HBV	152/99 (65,1)	(57,0; 72,7)	0,96 (0,82; 1,12)	-	-	Wysoka
			Hexacima	153/104 (68,0)	(60,5; 75,3)				
	3. stopnia		Pentaxim + HBV	152/22 (14,5)	(9,3; 21,1)	0,71 (0,43; 1,18)	-	-	Wysoka
			Hexacima	153/31 (20,3)	(14,2; 27,5)				

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; #Częstość wystąpienia wszystkich ogólnych (ang. systemic), spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (związanego ze szczepieniem) ±w sytuacji, gdy w jednej z porównywanych grup, zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów (100%), obliczono iloraz szans metodą Peto (ang. Peto odds ratio); *Okres obserwacji w przypadku miejscowych NOP 3. stopnia, raportowano pomiędzy kolejnymi wizytami: 1 i 2; 3 i 4 oraz 5 i 6; **związane z zastosowanymi szczepionkami

8.9.7.1. Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne

Autorzy badań porównujących stosowania szczepionki Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) przedstawili wyniki dotyczące wystąpienia ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP).

Tabela 112 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)

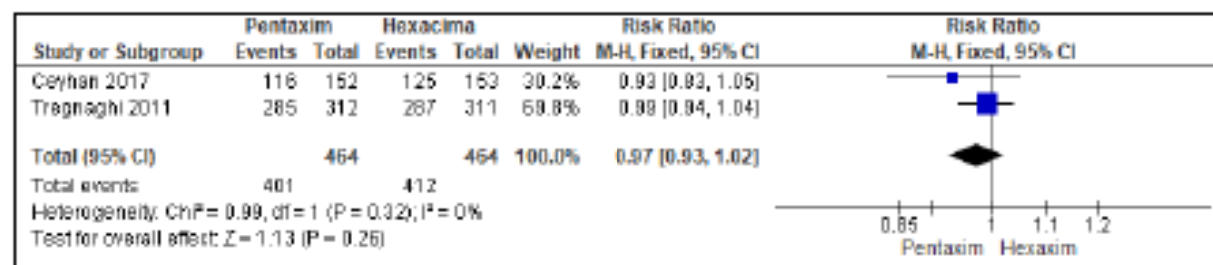
Punkt końcowy	Liczba badań	N ^a	N/n (%) ^a		RR (95% CI) ^a	NNT/NNH (95% CI) ^a	GRADE
			Pentaxim + HBV	Hexacima			
Ogólne NOP ogółem	2	928	464/401 (86,4)	464/412 (88,8)	0,97 (0,93; 1,04)	-	Wysoka
Ogólne NOP 3.stopnia	2	928	464/133 (28,7)	464/181 (39,0)	0,73 (0,61; 0,88)	10 (7; 25)±	Wysoka

^aWynik metaanalizy obliczony na podstawie dostępnych danych; NA – nie dotyczy, N^a łączna liczba pacjentów we wszystkich analizowanych badaniach; n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; ±Obliczone na podstawie wyniku RD = -0,10 (95% CI: -0,16; -0,04)

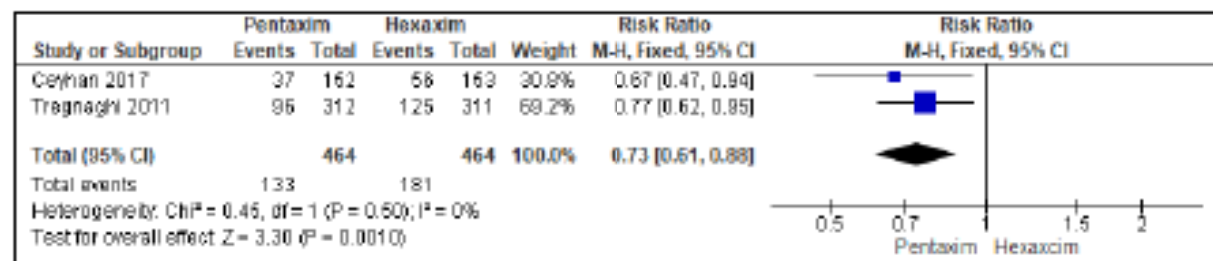
Odsetki dzieci, u których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne ogółem były zbliżone w obu analizowanych grupach i wynosiły ponad 85%. Z kolei częstość wystąpienia ogólnych NOP w 3. stopniu nasilenia były istotnie niższe w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę Pentaxim + HBV (28,7%), niż Hexacima (39,0%).

Statystyczna agregacja danych dla omawianych punktów końcowych została przedstawiona na poniższych wykresach.

Wykres 42 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne ogółem; Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)



Wykres 43 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w 3. stopniu nasilenia; Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)



W wyniku przeprowadzonej metaanalizy ryzyko względne wystąpienia ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem wynosi 0,97 (95% CI: 0,93; 1,04) i nie uzyskało znamienności statystycznej (p=0,26). Nie stwierdzono heterogeniczności statystycznej uzyskanych wyników.

Z kolei ryzyko względne wystąpienia ogólnych NOP w 3. stopniu nasilenia wynosi 0,73 (95% CI: 0,61; 0,88) i nie uzyskało znamienności statystycznej na korzyść szczepionki 5w1 podawanej z doszczepieniem HBV ($p=0,001$). Oznacza to, że prawdopodobieństwa wystąpienia omawianego zdarzenia niepożądanego w grupie Pentaxim + HBV stanowi 73% tego prawdopodobieństwa w grupie Hexacima. Wartość parametru NNT dla tego punktu końcowego wynosi 10 (95% CI: 7; 25), co oznacza, że podając 10 dzieciom Pentaxim + HBV zamiast Hexacima w schemacie szczepienia pierwotnego uda się uniknąć 1 dodatkowego przypadku wystąpienia ogólnego NOP w 3. stopniu nasilenia. Testy na heterogeniczność nie wykazały niejednorodności statystycznej wyników.

9. POŚREDNIA ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (EKSPERYMENTALNEJ) SZCZEPIONKI INFANRIX HEXA VS PENTAXIM

9.1. Wynik wyszukiwania

Analizę efektywności omawianych interwencji przeprowadzono dwustopniowo: w pierwszej kolejności dokonano bezpośredniego porównania:

- a) szczepionki Infanrix hexa ze szczepionką Hexacima na podstawie dwóch badań z randomizacją: *Lanata 2012* [44] oraz *Becerra Aquino 2012* [6] (Rozdział 6);
- b) szczepionki Pentaxim (z doszczepieniem monowalentną szczepionką Engerix-B) ze szczepionką Hexacima na podstawie dwóch badań z randomizacją: *Ceyhan 2017* [12] oraz *Tregnaghi 2011* [88] (Rozdział 8).

Bazując na uzyskanych wynikach, przeprowadzono następnie pośrednią analizę porównawczą metodą Buchera przez wspólną grupę referencyjną (Hexacima).

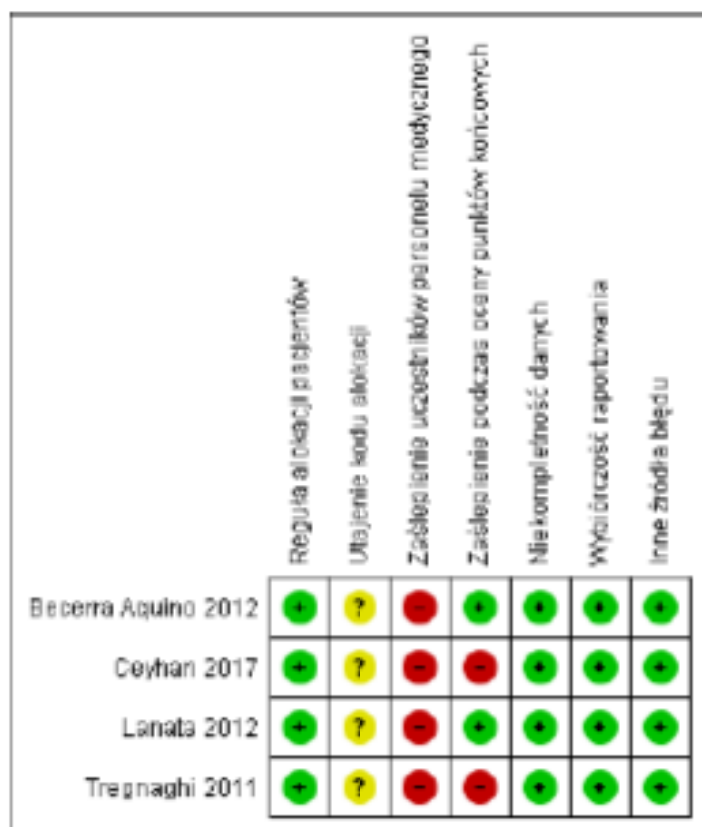
Wykorzystana zmodyfikowana metoda Buchera (1997) została opisana w „*Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis*”, *CADTH March 2009* [32].

Należy w tym miejscu podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji. A zatem, wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

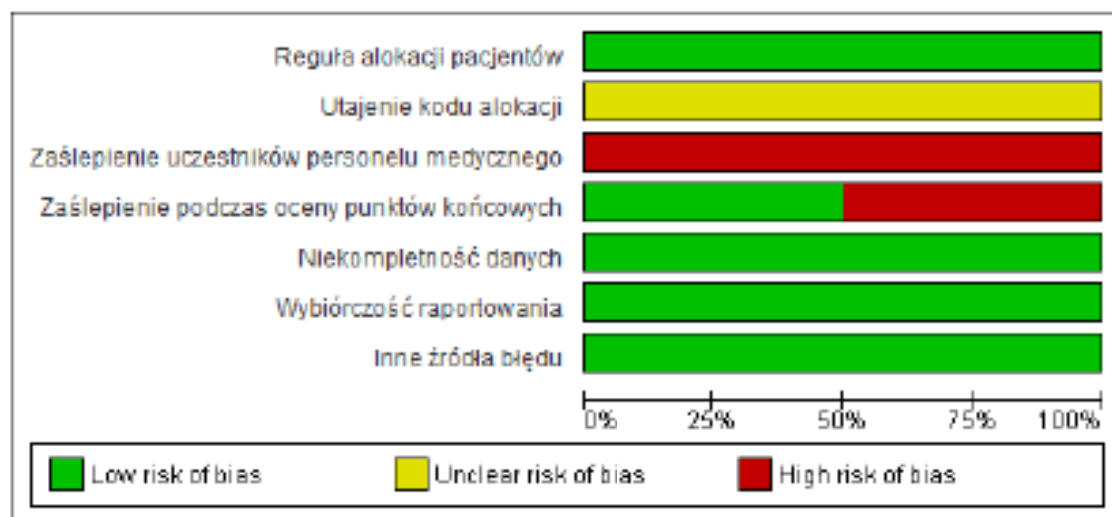
9.2. Heterogeniczność metodologiczna

Wiarygodność badań włączonych do analizy porównawczej oceniano na podstawie skali Jadad oraz kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011*.

Zgodnie z wynikiem oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMiT w skali Jadad, wszystkie badania (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*, *Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*) włączone do analizy pośredniej są wiarygodnym źródłem danych na temat efektywności klinicznej ocenianych szczepionek. Wszystkie badania otrzymały ocenę 3/5 w skali Jadad, świadczącą o średniej wiarygodności – jakość badań została obniżona wyłącznie z powodu braku podwójnego maskowania próby. Przeprowadzona dodatkowa analiza wiarygodności wg *Cochrane Handbook* została przedstawiona na poniższych wykresach.



Wykres 44 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy pośredniej (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)



Wykres 45 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy pośredniej (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)

W przypadku wszystkich włączonych badań potencjalnym źródłem błędów (ang. *performance bias*) jest brak zastosowania podwójnego zaślepienia (*double-blind*). Należy jednak zauważyć, iż w przypadku badań Lanata 2012 i Becerra Aquino 2012 (w zakresie bezpośredniego porównania Infanrix hexa vs Hexacima) procedura dotycząca rodzaju interwencji była utrzymywana w tajemnicy przed osobami oceniającymi/ analizującymi

(*outcomes assessor*), czyli zachowano zaślepienie podczas oceny punktów końcowych (niskie ryzyko błędu detekcji). Za potencjalne źródło wypaczeń uznano także brak informacji o utajeniu kodu alokacji.

Wszystkie publikacje włączone do porównania pośredniego są randomizowanymi badaniami klinicznymi, przeprowadzonymi w schemacie grup równoległych. Badania *Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011* oraz *Lanata 2012* są jednoosódkowymi próbami klinicznymi: ośrodek w Turcji (*Ceyhan 2017*), Argentynie (*Tregnaghi 2011*), Peru (*Lanata 2012*), z kolei badanie *Becerra Aquino 2012* stanowi próbę wieloosódkową (6 ośrodków w Meksyku).

Autorzy wszystkich badań przedstawili opis zastosowanej metody randomizacji. Dzieci do analizowanych grup terapeutycznych w ramach bezpośredniego porównania *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) przypisali w sposób losowy z użyciem listy randomizacyjnej, a w przypadku porównania *Pentaxim + HBV* vs *Hexacima* (*Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*) z użyciem randomizacji blokowej (*random permuted blocks*).

Wszystkie włączone badania zaprojektowano w metodyce *non-inferiority*¹¹ umożliwiające wykazanie, że: szczepionka *Hexacima* jest terapią nie gorszą niż szczepionka *Infanrix hexa* (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) lub szczepionka *Pentaxim + Engerix-B* (*Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*) w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji uzyskanego miesiąc po podaniu trzech dawek szczepionek.

Autorzy wszystkich włączonych do analizy pośredniej badań dołączyli opis kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami. Należy podkreślić, iż zakładana we wszystkich badaniach wielkość próby została osiągnięta, a zatem badania zostały zaprojektowane poprawnie.

We wszystkich eksperymentach podano informacje na temat utraty pacjentów z badania. Odsetki wystąpienia rezygnacji były porównywalne w obu grupach.

W zakresie immunogenności zastosowano taki sam okres obserwacji wynoszący 1 miesiąc po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego. W przypadku profilu bezpieczeństwa przyjęty maksymalny okres obserwacji wynosił najczęściej 6 miesięcy (dotyczy ciężkich NOP) po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*, *Ceyhan 2017*).

Wyniki wszystkich włączonych prób klinicznych dotyczące oceny immunogenności przedstawiono dla populacji *per-protocol*, która obejmowała dzieci poddane randomizacji, które ukończyły pełny cykl szczepienia pierwotnego (trzy dawki szczepienia pierwotnego) i wobec, których nie stwierdzono odstępstw od protokołu badania. A zatem nie została zachowana analiza ITT. Z kolei w przypadku oceny bezpieczeństwa wyniki przedstawiono (również we wszystkich włączonych badaniach) na populację *safety analysis set* (SAS), czyli populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę szczepionki. Należy podkreślić, iż w badaniu *Becerra Aquino 2012* wszyscy pacjenci poddani procesowi randomizacji (N=1189 pts), przyjęli również szczepionkę, a zatem została u nich zachowana analiza ITT. Dodatkowo, w przypadku utraty dzieci z badania *Ceyhan 2017* oraz *Tregnaghi 2011* wyniki zostały przedstawione na populację ITT.

Podsumowując, nie zidentyfikowano istotnych różnic w zakresie metodologii pomiędzy porównywanymi badaniami, a tym samym nie odnotowano heterogeniczności metodologicznej utrudniającej przeprowadzenie porównania pośredniego.

¹¹ Próba kliniczna *Becerra Aquino 2012* została zaprojektowana dwuetapowo. W pierwszej kolejności testowana była hipoteza *equivalence*, mająca wykazać równoważność pomiędzy trzema seriami (S4009-F01, S4106-F01, S4107-F01) szczepionki *Hexacima* w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji/serokonwersji dla ocenianych w badaniu antygenów uzyskanego w 1 msc po podaniu 3 dawek szczepień. Autorzy badania zdecydowali się na analizę porównującą szczepionkę *Infanrix hexa* z *Hexacima* (dane łączne dla wszystkich serii) z uwagi na fakt, iż została wykazana równoważność ww. serii.

9.3. Heterogeniczność kliniczna (populacja, interwencja)

Poniżej przedstawiona została zsumowana charakterystyka wyjściowa wszystkich pacjentów włączonych do badań porównujących: a) szczepionkę *Infanrix hexa* ze szczepionką *Hexacima* (2 RCT: *Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) oraz b) szczepionkę 5w1 *Pentaxim* (z doszczepieniem monowalentną szczepionką *Engerix-B*) ze szczepionką 6w1 *Hexacima* (2 RCT: *Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*). W tym celu obliczono średnią ważoną poszczególnych parametrów, ważoną liczebnością populacji.

W poniższych tabelach przedstawiono łączną charakterystykę wyjściową populacji ocenianych w przeprowadzonych porównaniach bezpośrednich oraz kryteria włączenia i wyłączenia dzieci z badań włączonych do niniejszego porównania pośredniego.

Tabela 113 Charakterystyka wyjściowa uczestników badań włączonych do porównania pośredniego: *Infanrix hexa* vs *Pentaxim* + HBV przez wspólną grupę referencyjną *Hexacima*

Parametr	Infanrix hexa vs Hexacima (2 badania RCT)		Pentaxim + HBV vs Hexacima (2 badania RCT)	
	Infanrix hexa*	Hexacima*	Pentaxim + HBV*	Hexacima*
Liczba pacjentów, N	298 [^]	1154 [^]	467	467
Płeć męska, n (%)	142 (47,7)	564 (48,9)	247 (52,9)	253 (54,2)
Płeć żeńska, n (%)	156 (52,3)	590 (51,1)	220 (47,1)	214 (45,8)
Wiek pacjentów w miesiącach, średnia (SD)	1,86 ^{**}	1,97 ^{**}	1,87 ^{**}	1,86 ^{**}

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; [^]Charakterystyka pacjentów została przedstawiona na wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę analizowanych szczepionek; ^{**}Średnia ważona liczebnością populacji

Autorzy wszystkich badań wskazują, iż nie odnotowano żadnych klinicznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami. W materiałach opublikowanych 3 włączonych badań (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*, *Ceyhan 2017*) nie przedstawiono szczegółowych charakterystyk demograficznych dzieci włączonych do badań. Z kolei autorzy badania *Tregnaghi 2011* nie przedstawili danych dotyczących płci z podziałem na analizowane grupy oraz miary rozrzutu (tj. odchylenie standardowe) dla średniego wieku. Mając powyższe na uwadze, podstawowe informacje dotyczące charakterystyk wyjściowych dzieci włączonych do badań zaczerpnięto ze źródeł niepublikowanych (tj. z rejestru *ClinicalTrials.gov*; www.clinicaltrials.gov).

Do badań *Becerra Aquino 2012* i *Lanata 2012* włączono odpowiednio po 1189 i 266 dzieci, a do prób klinicznych *Tregnaghi 2011* i *Ceyhan 2017* po 624 i 310 dzieci. Na podstawie zsumowanych danych można stwierdzić, że do analizy pośredniej włączono ogółem 298 niemowląt po stronie szczepionki *Infanrix hexa* oraz 467 dzieci po stronie szczepionki kontrolnej *Pentaxim* + HBV. Odsetek chłopców we wszystkich włączonych badaniach wahał się w granicy od około 48% do prawie 55%. W eksperymentach uczestniczyły 2-miesięczne zdrowe, donoszone dzieci o masie ciała wynoszącej $\geq 2,5$ kg. Średnia wieku w momencie włączenia wynosiła 1,86 do 1,97 miesiąca.

Analizując powyższe dane, można stwierdzić, iż populacje dzieci włączone do porównywanych szczepionek były zbliżone pod względem przedstawionych charakterystyk wyjściowych.

Tabela 114 Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań włączonych do porównania pośredniego (*Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*)

Kryteria włączenia i wykluczenia	Infanrix hexa vs Hexacima (2 badania RCT)		Pentaxim + HBV vs Hexacima (2 badania RCT)	
	<i>Lanata 2012</i>	<i>Becerra Aquino 2012</i>	<i>Ceyhan 2017</i>	<i>Tregnaghi 2011</i>
Kryteria włączenia				
Dzieci zdrowe	X	X	X	X
Pismenna zgoda od rodziców/ opiekunów dzieci	X	X	X	X
Waga urodzeniowa $\geq 2,5$ kg	X	X	X	X
Czas trwania ciąży ≥ 37 tygodni	X	X	X	X
Kryteria wykluczenia				
Przebycie szczepienia przeciwko WZW typu B w 1. dobie życia	X	-	X	X
Podanie innej szczepionki lub leczenia, które może wpływać na odpowiedź immunologiczną	X	X	X	X
Przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, HBV, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b	X	X	X	X
Przebycie szczepienia przeciwko gruźlicy w okresie 3 tygodni poprzedzających włączenie do badania	X	X	-	-
Gorączka w dniu włączania do badania	X	X	X	X
Alergia na którykolwiek ze składników szczepionki	-	X	X	X
Dzieci urodzone przez matki HBsAg (+) i/lub HIV (+)	X	X	X	X
Dysfunkcja układu immunologicznego lub jej podejrzenie	X	X	X	X
Stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi	X	X	X	X
Wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe	-	X	X	X
Niekontrolowana koagulopatia lub trombocytopenia	-	-	X	X
Zaburzenia neurologiczne lub napady padaczkowe w wywiadzie	-	X	X	X
Uczestnictwo lub planowanie uczestnictwa w innym badaniu klinicznym	X	X	X	X
Ostra/ciężka postać choroby	-	X	-	X

X- obecność danego kryterium; - brak danego kryterium

Kryteria włączenia do wszystkich badań były precyzyjnie określone oraz zbieżne w zakresie kryteriów demograficznych, jak i klinicznych. Do badań włączano dzieci w wieku około 2 miesięcy, urodzone w terminie (≥ 37 tygodnia ciąży) oraz z wagą urodzeniową wynoszącą co najmniej 2,5 kg.

Do badań nie włączano dzieci: 1) którym podano inną szczepionkę (w tym szczepienie przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, HBV, zakażeniom wirusem polio lub *Haemophilus influenzae* typ b), 2) mających gorączkę

w dniu włączenia do badania; 3) urodzone przez matki HBsAg (+), HCV (+) lub HIV (+); 4) przyjmujące leki immunosupresyjne i/lub preparatów krwiopochodnych; 5) uczestniczących (lub planujących uczestnictwo) w innym badaniu klinicznym; 6) z dysfunkcją układu immunologicznego lub jej podejrzeniem; 7) mające nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanych szczepionek; 8) z zaburzeniami krwawienia oraz przeciwwskazaniem do podawania iniekcji domięśniowych. Zdecydowana większość kryteriów wyłączenia była zbieżna we wszystkich włączonych do porównania pośredniego badaniach.

Autorzy raportu nie zidentyfikowali istotnych heterogeniczności klinicznych, które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników z analizy pośredniej. Poniżej przedstawiono opis zastosowanych interwencji.

Tabela 115 Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego (*Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*)

Parametr	Infanrix hexa vs Hexacima (2 badania RCT)		Pentaxim + HBV vs Hexacima (2 badania RCT)	
	<i>Lanata 2012</i>	<i>Becerra Aquino 2012</i> [^]	<i>Tregnaghi 2011</i> ^{^^}	<i>Ceyhan 2017</i> ^{**}
Dawkowanie	2, 4, 6 msc życia			2, 3, 4 msc życia
Sposób podania szczepionki	Iniekcje domięśniowe w przednio-boczną część prawego uda			
Długość okresu obserwacji	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia			1 miesiąc (immunogenność) lub 6 miesięcy (bezpieczeństwo) po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego

[^]Zastosowano randomizację do trzech serii szczepionki Hexacima (S4009-F01, S4106-F01, S4107-F01). Dodatkowo, dzieci w 15.-18 miesiącu życia otrzymywali szczepienie uzupełniające w postaci iniekcji szczepionką Hexacima seria S4106-F05 (booster) ^{**} dzieci w 15.-18 miesiącu życia otrzymywali szczepienie uzupełniające w postaci iniekcji szczepionką Hexacima; ^{^^} dzieci w 18. miesiącu życia otrzymywali szczepienie uzupełniające w postaci iniekcji szczepionką Pentaxim;

W badaniach zastosowano odpowiedni schemat szczepienia pierwotnego: (3 dawki) zgodny z ChPL dla porównywanych szczepionek. Ponadto w ramach szczepionki 5w1 zastosowano doszczepienie HBV (Engerix-B). Analizowane próby kliniczne nie różniły się pomiędzy sobą dawkowaniem oraz sposobem podawania/aplikacji ocenianych szczepionek. W ramach analizowanej fazy szczepienia pierwotnego porównywane szczepionki (*Infanrix hexa*, *Pentaxim*, *Hexacima*) były podawane w postaci domięśniowych iniekcji, w udo, w 2, 3, 4 miesiącu życia (*Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017*) lub 2., 4. oraz 6. miesiącu życia (*Tregnaghi 2011*). Skład zastosowanych szczepionek (w ramach zbieżnych szczepionek) był identyczny. Autorzy niniejszego raportu nie przedstawili wyników fazy szczepienia uzupełniającego z 3 włączonych badań (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011, Becerra Aquino 2012*), ponieważ wszystkie dzieci otrzymały *booster* postaci szczepionki *Hexacima* (*Ceyhan 2017*) lub *Pentaxim* (*Tregnaghi 2012*).

Ponadto, badania (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011, Becerra Aquino 2012*), w których analizowane szczepionki podawano w ramach szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego zostały zaprojektowane w taki sposób, iż uniemożliwiały ocenę porównawczą zarówno pod względem immunogenności, jak również bezpieczeństwa ocenianych szczepionek, ponieważ dzieci otrzymywały wyłącznie szczepionki jednego typu, jako szczepienia uzupełniające: *Tregnaghi 2011* – *Pentaxim* bez doszczepienia oraz *Ceyhan 2017* i *Becerra Aquino 2012* - *Hexacima*.

Podsumowując, we wszystkich włączonych badaniach kwalifikację dzieci do badania przeprowadzono w oparciu o jednolite kryteria włączenia/wyłączenia. Zakwalifikowane dzieci otrzymywały 3. dawki szczepionki w odstępach

czasowych wynoszących co najmniej 1 miesiąc, przy czym pierwszą dawkę podano w 2 miesiącu życia. We wszystkich analizowanych badaniach klinicznych oceniano te same istotne punkty końcowe z zakresu oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionek. Zastosowany w badaniach okres obserwacji był jednakowy.

Wobec powyższych, autorzy raportu nie zidentyfikowali istotnych heterogeniczności klinicznych, pomiędzy badaniami włączonymi do porównania pośredniego które mogłyby wpłynąć na ocenę uzyskanych wyników.

9.4. Immunogenność

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej wyniki analizy pośredniej, w której przedstawiono dane dotyczące immunogenności (tj. wskaźników seroprotekcji /serokonwersji) szczepionki 6w1 Infanrix hexa w porównaniu do szczepionki 5w1 Pentaxim podawanej w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B (Engerix-B) przez wspólną grupę referencyjną Hexacima.

Prezentowane wyniki w każdym z włączonych badań dotyczą cyklu szczepienia pierwotnego (tj. po podaniu 3 dawek szczepionki). Zastosowany okres obserwacji we wszystkich badaniach był zbieżny i wynosił 1 miesiąc po podaniu trzech dawek szczepionek (tj. po szczepieniu pierwotnym).

We włączonych do analizy pośredniej badaniach (*Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*) analizowano seroprotekcję (wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał) zdefiniowaną jako stężenie przeciwciał:

- anty-HBs ≥ 10 mIU/ml i ≥ 100 mIU/ml;
- anty-PRP $\geq 0,15$ μ g/ml i ≥ 1 μ g/ml;
- anty-błonica $\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml;
- anty-T $\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml;
- anty-polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie $\geq 1:8$);

oraz serokonwersją określano co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał dla krztuśca (tj. anty-PT i anty-FHA) po zaszczepieniu pierwotnym.

Tabela 116 Wyniki analizy pośredniej porównującej immunogenność szczepionki Infanrix hexa vs Pentaxim + Engerix-B (*Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*)

Punkt końcowy	RB/OR \pm (95% CI)			Istotność statystyczna	
	Infanrix hexa vs Hexacima	Pentaxim + Engerix-B vs Hexacima	Infanrix hexa vs Pentaxim + Engerix-B		
Wskaźnik seroprotekcji w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym					
anty-HBs	≥ 10 mIU/ml	3,68 (0,83; 16,34) \pm	1,93 (0,69; 5,43) \pm	1,91 (0,31; 11,68) \pm	NS
	≥ 100 mIU/ml	1,07 (1,05; 1,10)	1,20 (1,04; 1,40) ¹	0,89 (0,77; 1,04)	NS
anty-PRP	$\geq 0,15$ μ g/ml	0,87 (0,16; 4,67) \pm	1,05 (1,01; 1,08)	0,83 (0,15; 4,48) ⁺	NS
	≥ 1 μ g/ml	0,98 (0,93; 1,03)	1,02 (0,96; 1,09)	0,96 (0,89; 1,04)	NS
anty-błonica	$\geq 0,01$ IU/ml	3,50 (1,40; 8,70) \pm	0,26 (0,05; 1,28) \pm	13,46 (2,09; 86,55)	IS+
	$\geq 0,1$ IU/ml	0,97 (0,86; 1,11)	1,11 (0,99; 1,25)	0,87 (0,74; 1,04)	NS
	$\geq 1,0$ IU/ml	0,66 (0,42; 1,05) ¹	0,40 (0,23; 0,69) \pm	1,65 (0,81; 3,37) ⁺	NS

Punkt końcowy		RB/OR± (95% CI)			Istotność statystyczna
		Infanrix hexa vs Hexacima	Pentaxim + Engerix-B vs Hexacima	Infanrix hexa vs Pentaxim + Engerix-B	
anty-tężec	≥ 0,01 IU/ml	Wszyscy szczepieni uzyskali seroprotekcję	Wszyscy szczepieni uzyskali seroprotekcję	-	-
	≥ 0,1 IU/ml	3,24 (0,27; 39,02) ^{±1}	0,13 (0,01; 2,1) ^{±1}	24,92 (0,65; 960,10)	NS
	≥ 1,0 IU/ml	1,13 (1,04; 1,23) ¹	0,89 (0,65; 1,20)	1,27 (0,92; 1,74)	NS
anty-polio	typ 1	3,23 (0,01; 827,86) ^{±1}	1,00 (0,97; 1,03) ¹	3,23 (0,01; 929,43) [†]	NS
	typ 2	Wszyscy szczepieni uzyskali seroprotekcję	1,02 (0,97; 1,07) ¹	-	-
	typ 3	3,23 (0,01; 827,86) ^{±1}	7,34 (1,02; 52,67) ^{±1}	0,44 (0,00; 176,76)	NS
Wskaźnik serokonwersji w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym					
anty-krztusiec	anty-PT	0,98 (0,95; 1,02) ¹	1,01 (0,97; 1,05)	0,97 (0,92; 1,02)	NS
	anty-FHA	0,98 (0,95; 1,02) ¹	0,98 (0,93; 1,03)	1,00 (0,94; 1,06)	NS

± Obliczone metodą Peto OR; ¹ Wyniki pochodzą z jednego badania; NS – wynik nieistotny statystycznie, IS+ wynik istotny statystycznie na korzyść ocenianej szczepionki tj. Infanrix hexa; [†] Wyniki w ramach porównań bezpośrednich zostały przedstawione za pomocą różnych parametrów EBM (tj. Peto OR lub RB). A zatem uzyskany wynik analizy pośredniej należy traktować z ostrożnością

Wyniki porównania pośredniego zamieszczone powyżej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą dzieci szczepionych Infanrix hexa, a szczepionką Pentaxim z koadministracją Engerix-B w zakresie wytworzenia ochronnego stężenia przeciwciał (seroprotekcji) dla antygenu: WZB typu B (anty-HBs ≥10 mIU/ml i ≥100 mIU/ml), błonicy (0,1 IU/ml i ≥1,0 IU/ml), zakażeń Hib (≥0,15 µg/ml i ≥1 µg/ml), toksoidu tężca (≥0,1 IU/ml i ≥1,0 IU/ml), wirusa polio typ 1 i 3, jak również w zakresie wskaźnika serokonwersji dla antygenu krztusca (anty-PT oraz anty-FHA).

Dla porównywanych grup (tj. u wszystkich dzieci otrzymujących analizowane szczepionki) po pełnym cyklu szczepienia pierwotnego uzyskano całkowity ochronny poziom (100%) antygenów jedynie dla tężca z poziomem przeciwciał wynoszącym ≥0,01 IU/ml. Z kolei, w 3 z 4 włączonych o analizy pośredniej badań (*Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Tregnaghi 2011*) uzyskano 100% seroprotekcję dla antygenów wirusa polio typ 2. Natomiast w badaniu *Ceyhan 2017* wskaźnik seroprotekcji dla omawianego antygenu był również bardzo wysoki i wynosił ponad 94%.

Na podstawie przeprowadzonej analizy pośredniej metodą Buchera można stwierdzić, że iloraz szans (obliczony metodą Peto) wystąpienia seroprotekcji dla antygenu błonicy z poziomem przeciwciał ≥0,01 IU/ml wynosi 13,46 (95% CI: 2,09; 86,55) i osiągnął znamienność statystyczną na korzyść ocenianej szczepionki Infanrix hexa. Oznacza to, że szansa wystąpienia tego punktu końcowego w grupie otrzymującej szczepionkę Infanrix hexa jest 13,46 razy większa od tej szansy w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę Pentaxim + HBV.

Podsumowując, dla cyklu szczepienia pierwotnego (3 dawki) przeprowadzona analiza pośrednia wykazała większą immunogenność szczepionki Infanrix hexa nad szczepionką Pentaxim + HBV w ocenie wskaźnika seroprotekcji dla antygenu toksoidu błoniczego z poziomem przeciwciał ≥0,01 IU/ml, przy czym pamiętać należy o ograniczonej wiarygodności powyższych wyników.

Należy podkreślić, iż porównania pośrednie mają raczej charakter porównań obserwacyjnych. Porównywane grupy nie są dobierane w drodze randomizacji, lecz na zasadzie włączenia pacjentów z kilku badań do jednej populacji. Brak losowego przydziału pacjentów do grup wiąże się ściśle z wystąpieniem błędu selekcji.

Wg doniesień naukowych wiarygodność analizy pośredniej jest uzależniona od wiarygodności i heterogeniczności badań włączonych do oceny bezpośredniej.

9.5. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)

We wszystkich włączonych do analizy pośredniej badaniach (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*, *Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*) przedstawiono wartości GMC/GMT analizowane 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego w odpowiedzi na każdy z analizowanych antygenów. W badaniach *Lanata 2012* oraz *Ceyhan 2017* wyniki przedstawiono jako średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), z kolei w przypadku badań *Tregnaghi 2011* oraz *Becerra Aquino 2012* wyniki przedstawiono jako średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT). Miara rozrzutu analizowanych parametrów wyrażona została w postaci 95% przedziału ufności.

W związku z powyższym autorzy niniejszego raportu nie przeprowadzili analizy statystycznej dla oceny średniej geometrycznej miana/stężenia, co implikuje jej brakiem również dla samego porównania pośredniego.

Tabela poniżej zawiera jedynie zestawienie zidentyfikowanych danych w zakresie omawianego punktu końcowego.

Tabela 117 GMC/GMT (95% CI) przeciwciał skierowanych przeciw antygenom szczepionek Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012) oraz Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011)

Badanie	Infanrix hexa vs Hexacima				Pentaxim + HBV vs Hexacima				
	Lanata 2012 (GMC: 95% CI)		Becerra Aquino 2012 (GMT: 95% CI)		Ceyhan 2017 (GMC: 95% CI)		Tregnaghi 2011 (GMT: 95% CI)		
	Infanrix hexa (N=130)	Hexacima (N=132)	Infanrix hexa (N=119)	Hexacima (N=695)	Pentaxim + HBV (N=141)	Hexacima (N=145)	Pentaxim + HBV (N=271)	Hexacima (N=260)	
anty-HBs, mIU/ml	1139 (961; 1350)	986 (764; 1270)	1576 (1283; 1934)	1142 (1012; 1289)	265 (205; 342)	149 (115; 191)	850 (741; 975)	1148 (962; 1369)	
anty-błonica, IU/ml	0,192 (0,154; 0,239)	0,156 (0,119; 0,204)	0,173 (0,132; 0,226)	0,196 (0,173; 0,222)	0,091 (0,075; 0,110)	0,071 (0,060; 0,084)	0,175 (0,155; 0,199)	0,211 (0,178; 0,249)	
anty-tężec, IU/ml	b.d.	b.d.	2,20 (1,93; 2,52)	1,84 (1,72; 1,98)	0,709 (0,625; 0,804)	0,839 (0,731; 0,962)	1,79 (1,66; 1,92)	2,29 (2,09; 2,51)	
anty-polio	typ 1 (≥1:8)	b.d.	b.d.	1370 (1082; 1736)	882 (803; 970)	112 (85,4; 147)	102 (74,9; 138)	4198 (3595; 4901)	4091 (3452; 4848)
	typ 2 (≥1:8)	b.d.	b.d.	2337 (1878; 2909)	1655 (1507; 1818)	78,2 (58,2; 105)	73,5 (52,9; 102)	3223 (2753; 3773)	3244 (2757; 3817)
	typ 3 (≥1:8)	b.d.	b.d.	2186 (1752; 2727)	1106 (1005; 1218)	214 (159; 288)	133 (93,0; 190)	5502 (4608; 6570)	3839 (3197; 4610)
anty-krztusiec	anty-PT	b.d.	b.d.	228 (205; 254)	240 (230; 251)	138 (22; 155)	123 (109; 139)	184 (170; 199)	155 (144; 167)
	anty-FHA	b.d.	b.d.	182 (165; 200)	239 (229; 250)	69,3 (62,0; 77,6)	102 (90,4; 114)	156 (145; 168)	189 (175; 204)
anty-PRP, µg/ml	3,93 (3,17; 4,89)	5,22 (4,04; 6,73)	12,2 (10,8; 13,7)	6,68 (5,10; 8,74)	2,37 (1,91; 2,94)	2,12 (1,62; 2,77)	3,93 (3,35; 4,62)	4,42 (3,61; 5,41)	

GMC: średnia geometryczna stężenia przeciwciał (ang. geometric mean antibody concentration); GMT: średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. geometric mean titer);

9.6. Reaktogenność oraz bezpieczeństwo

Wszystkich 4 włączone do porównania pośredniego badania (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*, *Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*) analizowały reaktogenność oraz bezpieczeństwo stosowanych szczepionek.

Punkty końcowe uwzględnione w ramach niniejszego porównania pośredniego (*Infanrix hexa* vs *Pentaxim + HBV* przez wspólną grupę referencyjną *Hexacima*):

- Zgony;
- Utraty dzieci z badania (ogółem, z powodu AEs, z okresu *follow-up*);
- Ciężkie odczyny poszczepienne: zakładany przez autorów 3 badań (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*, *Ceyhan 2017*) okres obserwacji to 6 miesięcy po szczepieniu pierwotnym, a w przypadku badania *Tregnaghi 2011* to cały czas trwania badania. Przy czym obserwowane SAEs w przypadku badań *Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012* wystąpiły obserwowane do 30 dni po iniekcji dawki szczepionki);
- Natychmiastowe odczyny poszczepienne (30 minut po każdym szczepieniu);
- Niespodziewane odczyny poszczepienne (7 lub 30 dni po szczepieniu pierwotnym);
- Miejscowe, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne rejestrowane przez rodziców/opiekunów w okresie 7 dni po każdym szczepieniu (ogółem, 3. stopnia).
- Ogólne, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne z 7-dniowym okresem obserwacji (ogółem, 3. stopnia).

Każde raportowane (na podstawie dzienniczków wypełnianych przez rodziców lub opiekunów) spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne zostały sklasyfikowane jako związane z zastosowanym szczepieniem. Wszystkie niepożądane odczyny poszczepienne były kategoryzowane pod kątem intensywności na: łagodne (1. stopnia nasilenia), umiarkowane (2. stopnia nasilenia), poważne (3. stopnia nasilenia). Dostępne dane pozwoliły na przeprowadzenie analizy statystycznej jedynie dla spodziewanych (miejscowych / ogólnych) niepożądanych odczynów poszczepiennych jedynie dla 3. stopnia nasilenia (w przypadku badania *Tregnaghi 2011* zastosowany okres obserwacji NOP 3. stopnia. raportowany był pomiędzy kolejnymi wizytami: 1 i 2; 3 i 4 oraz 5 i 6).

Należy podkreślić, iż w większości przypadków zakresy czasowe, w których raportowano poszczególne odczyny poszczepienne były zbieżne.

Autorzy badań porównujących immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) przedstawili wyniki dotyczące poszczególnych typów miejscowych, spodziewanych odczynów poszczepiennych (ból, zaczerwienienia, obrzęk) łącznie po podaniu III dawek szczepionek, podczas gdy w badaniach porównujących immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki *Pentaxim + Engerix-B* vs *Hexacima* zaprezentowano wyniki: a) po każdej z dawek stosowanych szczepionek (*Tregnaghi 2011*); lub b) osobno dla każdej szczepionki: tj. dla *Pentaxim*, *Engerix-B* (*HBV*) oraz *Hexacima* (*Ceyhan 2017*). A zatem, ze względu na odmienny sposób prezentacji wyników pomiędzy badaniami autorzy niniejszego raportu odstąpili od przeprowadzenia analizy statystycznej dla porównania pośredniego.

Natomiast w przypadku poszczególnych typów ogólnych spodziewanych NOP (wymioty, gorączka, płacz, sennaść, utrata apetytu, drażliwość) dostępne dane z 2 badań porównujących *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012*) oraz 1 badania porównującego *Pentaxim + HBV* vs *Hexacima* (*Ceyhan 2017*) pozwoliły na przeprowadzenie porównawczej analizy statystycznej.

Poniżej zestawiono w formie tabelarycznej wyniki analizy pośredniej, w której porównano reakctogenność i bezpieczeństwo szczepionki *Infanrix hexa* ze szczepionką *Pentaxim* podawaną w koadministracji ze szczepionką *HBV* (*Engerix-B*).

Tabela 118 Wyniki analizy pośredniej porównującej reakctogenność oraz bezpieczeństwo szczepionki *Infanrix hexa* vs *Pentaxim + Engerix-B* (*Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*)

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

Utrata apetytu 3. stopnia	1,44 (0,47; 4,40)	0,75 (0,37; 1,54) [‡]	1,92 (0,51; 7,23)	NS
Drażliwość ogółem	0,94 (0,88; 1,02)	0,96 (0,82; 1,12) [‡]	0,98 (0,82; 1,16)	NS
Drażliwość 3. stopnia	0,64 (0,34; 1,22)	0,71 (0,43; 1,18) [‡]	0,90 (0,40; 2,03)	NS

‡ Obliczone metodą Peto OR; [‡] Wyniki pochodzą z jednego badania; NS – wynik nieistotny statystycznie; *Wyniki w ramach porównań bezpośrednich zostały przedstawione za pomocą różnych parametrów EBM (tj. Peto OR lub RB). A zatem uzyskany wynik analizy pośredniej należy traktować z ostrożnością; NOP – niepożądany odczyn poszczenienny

Przeprowadzona metodą Buchera analiza pośrednia wykazała brak znamienych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi szczepionkami (*Infanrix hexa* vs *Pentaxim + HBV*) we wszystkich analizowanych punktach końcowych dotyczących reaktogenności i bezpieczeństwa. Pozwala to wnioskować o podobnym (zbliżonym) profilu bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

Nie odnotowano wystąpienia utraty dzieci z powodu zdarzeń niepożądanych. W 3 na 4 włączone badania (*Lanata 2012*, *Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*) nie zaobserwowano zgonów. Jedynie w badaniu *Becerra Aquino 2012* odnotowano jeden przypadek zgonu (asfiksja wynikająca z niedrożności górnych dróg oddechowych przez zalegającą treść żołądkową), który został uznany za nie mający związku z zastosowanym szczepieniem. W badaniach dotyczących ocenianej szczepionki (tj. *Infanrix hexa*) nie odnotowano wystąpienia natychmiastowych niepożądanych odczynów poszczeniennych, z kolei w grupie *Pentaxim + HBV* (*Tregnaghi 2011*) niespodziewane NOP obserwowano u 7 dzieci.

10. OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SZCZEPIONKI INFANRIX HEXA U DZIECI URODZONYCH PRZEDWCZEŚNIE

10.1. Wyniki wyszukiwania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 5 prospektywnych badań klinicznych bez randomizacji (*Omeñaca 2005* [61], *Omeñaca 2011* [63], *Martinon-Torres 2015* [48], *Vazquez 2008* [91], *Rouers 2020* [71]) spełniające kryteria włączenia. Badania *Omeñaca 2005*, *Omeñaca 2011*, *Martinon-Torres 2015*, *Vazquez 2008* stanowią poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne bez randomizacji (podtyp II C), natomiast badanie *Rouers 2020* jest prospektywnym badaniem kohortowym z historyczną grupą kontrolną (podtyp III C), obejmującą dzieci urodzone w terminie.

Przedmiotem analizy powyższych badań stanowiła ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib (*Infanrix hexa*) u dzieci urodzonych przedwcześnie w porównaniu do dzieci urodzonych w terminie.

- W badaniu *Omeñaca 2005* przedstawiono skuteczność (immunogenność) i bezpieczeństwo po cyklu szczepień pierwotnych,
- Ponadto, odnaleziono 3 publikacje (*Omeñaca 2007* [60], *Omeñaca 2007a* [62], *Omeñaca 2010* [59]) w których analizowano efektywność kliniczną szczepionki *Infanrix hexa* w populacji dzieci z badania *Omeñaca 2005*,
- W publikacji *Omeñaca 2007* [70] oceniono szczepienie uzupełniające szczepionką *Infanrix hexa* w 18-20 msc życia dzieci przedwcześnie urodzonych vs dzieci urodzone w terminie. Dodatkowo analizowano immunogenność szczepionki *Infanrix* podanej dzieciom w 4 r.ż. (niebędące przedmiotem niniejszej analizy),
- W badaniu *Omeñaca 2007a* [71], oceniono odpowiedź immunologiczną na przeciwciała przeciwko fosforanowi polirybozylorybitolu zawartego w otoczkce polisacharydowej *Haemophilus Influenzae* typ b (anty-PRP) u dzieci urodzonych przedwcześnie;
- W opracowaniu *Omeñaca 2010* [69], analizowano natomiast odpowiedź immunologiczną na przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B (anty-HBs) u dzieci urodzonych przedwcześnie.

W badaniu (*Vazquez 2008*) poddano analizie dzieci szczepione w ramach szczepienia pierwotnego (2, 4 i 6 msc) oraz szczepienia uzupełniającego (18-24 msc) szczepionką *Infanrix hexa*.

W innych trzech badaniach (*Martinon-Torres 2015*, *Omeñaca 2011*, *Rouers 2020*) również oceniono stosowanie szczepionki *Infanrix hexa*, przy czym podawane były one w koadministracji z 10-walentną szczepionką przeciw pneumokokom *Synflorix* (*Omeñaca 2011*, *Rouers 2020*) oraz w koadministracji z 13-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom (*Prevenar13*) oraz szczepionką przeciw meningokokom *Meningitec* (*Martinon-Torres 2015*). Immunogenność i bezpieczeństwo w ww. badaniach oceniano po podaniu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego oraz po podaniu 1 dawki szczepienia uzupełniającego.

10.2. Metodyka badań

W tabelach poniżej zaprezentowano metodykę badań włączonych do oceny immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie.

Tabela 119 Metodyka badań (Omeñaca 2005, Omeñaca 2011)

Parametr	Omeñaca 2005	Omeñaca 2011
Nazwa badania	Omeñaca 2005	Omeñaca 2011
Identyfikator badania	Brak	NCT00390910/ NCT00609492
Sponsor	GlaxoSmithKline Biologicals	GlaxoSmithKline Biologicals
Publikacje/Inne źródła	Omeñaca 2007 [60] Omeñaca 2005 [61] Omeñaca 2007a [62] Omeñaca 2010 [59]	Omeñaca 2011 [63] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00390910 https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00609492
Liczba ośrodków (kraj)	brak informacji	wieloośrodkowe (Hiszpania i Grecja)
Typ i podtyp badania (wg AOTMIT)	II C	II C
Metodyka	Randomizacja	ND
	Zasłepienie	ND*
	Ukrycie kodu randomizacji	ND
	Testowana hipoteza	hipoteza <i>non-inferiority</i> (Omeñaca 2005) ^
Wielkość próby	brak informacji	brak informacji
Populacja ITT	Nie zachowana	Zachowana dla punktu końcowego: zgony
Efekty zdrowotne	Immunogenność (wskaźnik seroprotekcji /odpowiedź na szczepienie, średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał)	Immunogenność (wskaźnik seroprotekcji /odpowiedź na szczepienie, średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał) bezpieczeństwo (zgony, SAEs,

	bezpieczeństwo (SAEs, utraty z badania, miejscowe, ogólne NOP, niespodziewane NOP).	utraty z badania, miejscowe, ogólne NOP, niespodziewane NOP).
<p>Utrata pacjentów^A</p>	<p>Dzieci nie włączone do analizy immunogenności – szczepienie pierwotne- <i>Omeñaca 2005</i> (n=4):</p> <ul style="list-style-type: none"> -1 pt wycofanie zgody; -1 pt- nieznan status serologiczny po szczepieniu; -1 pt -odstępstwa od schematu szczepienia (n=1), -1 pt- niewstawienie się na pobranie krwi 	<p>łącznie 16 pts nie ukończyło szczepienia pierwotnego oraz 11 pts szczepienia uzupełniającego.</p> <p>Dzieci nie włączone do analizy immunogenności – szczepienie pierwotne (populacja ATP)</p> <p><u>Dzieci przedwcześnie urodzone (13 pts):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -3 pts-podanie zabronionych szczepionek; - 1 pt- naruszenie protokołu; -3 pts- podanie zabronionych leków; -6 pts- brak danych dot. wyników serologicznych <p><u>Dzieci urodzone w terminie (17 pts):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -2 pts -podanie zabronionych szczepionek; -1 pt-naruszenie protokołu; -1 pt-nieprzestrzeganie schematu szczepień; -1 pt- niewstawienie się na pobranie krwi; -11 pts-brak danych dot. statusu serologicznego <p>Dzieci, które nie otrzymały szczepienia uzupełniającego:</p> <p><u>Dzieci przedwcześnie urodzone (21 pts):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -1 pt zgon (niezwiązany z zastosowaną szczepionką); -8 pts-utrata z okresu follow-up; -10 pts- decyzja o niekontynuowaniu szczepienia; -2 pts -niekwalifikujących się <p><u>Dzieci urodzone w terminie (20 pts):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -7 pts utrata z okresu obserwacji; -13 pts-decyzja o niekontynuowaniu szczepienia. <p>Dzieci nie włączone do analizy immunogenności – szczepienie uzupełniające (populacja ATP):</p> <p><u>Dzieci przedwcześnie urodzone (3 pts):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -1 pt-naruszenie protokołu; -1 pt- niewstawienie się na pobranie krwi; -1 pt- brak danych dot. wyników serologicznych <p><u>Dzieci urodzone w terminie (2 pts):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -1 pt-naruszenie protokołu; -1 pt- brak danych dot. wyników serologicznych

Ocena wiarygodności	NOS	7/9 gwiazdek w skali NOS: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dobór pacjentów: **** ▪ Czynniki zakłócające: * ▪ Ekspozycja: ** 	7/9 gwiazdek w skali NOS: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dobór pacjentów: **** ▪ Czynniki zakłócające: * ▪ Ekspozycja: **
---------------------	-----	---	---

*zastosowano metodę zaślepienia w przypadku badaczy dokonujących analizy próbek krwi; ^A Badanie typu non-inferiority odpowiedź immunologiczna na Hib u wcześniaków nie jest gorsza od tej noworodków urodzonych w terminie w odniesieniu do przeciwciała anty-PRP 1 miesiąc po pełnym cyklu szczepień. Margines nie mniejszej skuteczności ustalono na poziomie 10% różnicy dla wskaźnika seroprotekcji (anty-PRP <0,13 µg / ml)., gdy górna granica przedziału ufności wynosiła 90%.

Tabela 120 Metodyka badań (Vazquez 2008, Martinon-Torres 2015, Rouers 2020)

Parametr	Martinon-Torres 2015	Vazquez 2008	Rouers 2020
Nazwa badania	Martinon-Torres 2015	Vazquez 2008	Rouers 2020
Identyfikator badania	NCT01193335 EudraCT no. 2009-017332-41	brak	brak
Sponsor	Grant z Instituto Carlos III GlaxoSmithKline, Sanofi Pasteur MSD, Sanofi Pasteur, Pfizer Inc/Wyeth, Novartis, and MedImmune Inc.	GlaxoSmithKline Biologicals	Dutch Ministry of Health, Welfare, and Sport
Publikacje/Inne źródła	Martinon-Torres 2015 [48] https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01193335	Vazquez 2008 [91]	Rouers 2020 [71]
Liczba ośrodków (kraj)	11 ośrodków (5 w Polsce i 6 w Hiszpanii)	brak informacji	wieloośrodkowe (8 ośrodków w Holandii)
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	II C	II C	III C
Metodyka	Randomizacja	ND ^A	ND
	Zaślepienie	ND	ND
	Ukrycie kodu randomizacji	ND	ND
	Testowana hipoteza	brak informacji	brak informacji
Wielkość próby	brak informacji	W celu wykazania mocy statystycznej badania na poziomie 95%, oszacowana (zaplanowana)	Wielkość próby wynosząca minimalnie 60 pacjentów na grupę została oszacowana przy użyciu metody

		wielkość próby wynosiła po 80 pts na grupę. Zakładając 20% współczynnik rezygnacji założono, iż do badania zostanie włączonych 200 pts.	Fleissa, Tytuna oraz Ury'ego, aby uzyskać moc statystyczną 2-stronnego testu na poziomie 90%. Oceniona wielkość próby wykazała, iż badanie zostało przeprowadzone poprawnie.
Populacja ITT	nie zachowana	Zachowana dla punktu końcowego: zgony	Nie zachowana (wyniki przedstawiono na populację pacjentów, dla których dostępne były próbki krwi).
Efekty zdrowotne	Bezpieczeństwo (SAEs, utraty z badania, miejscowe, ogólne NOP, AEs).	Immunogenność (wskaźnik seroprotekcji /odpowiedź na szczepienie, średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał) bezpieczeństwo (SAEs, zgony, utraty z badania, miejscowe, ogólne NOP).	Immunogenność (wskaźnik seroprotekcji /odpowiedzi na szczepienie, średnia geometryczna stężenia przeciwciał).
Utrata pacjentów ^A	<p>Dzieci nie włączone do analizy immunogenności – szczepienie pierwotne (populacja EIP):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dzieci urodzone przedwcześnie (2 pts); -Dzieci urodzone w terminie (2 pts). <p>Dzieci utracone pomiędzy cyklem szczepienia pierwotnego, a szczepieniem uzupełniającym:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dzieci urodzone przedwcześnie (1 pt). -Dzieci urodzone w terminie (3 pts). <p>Dzieci nie włączone do analizy immunogenności – szczepienie uzupełniające (populacja EIP):</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dzieci urodzone przedwcześnie (12 pts). -Dzieci urodzone w terminie (12 pts) 	<p>Dzieci nie włączone do analizy immunogenności – szczepienie pierwotne (n=8):</p> <ul style="list-style-type: none"> -2 pts-podanie szczepionki niezgodnie z protokołem -1 pt-podanie niedozwolonych leków; -1 pt-wystąpienie krztuśca przed zakończeniem szczepienia pierwotnego; -4 pts-brak wyników serologicznych. <p>Dzieci nie włączone do analizy immunogenności – szczepienie uzupełniające (n=5):</p> <ul style="list-style-type: none"> -1 pt-utrata z okresu obserwacji; -1 pt- ciężkie NOP -2 pts-wycofanie zgody; 1 pt-przyjęcie innej szczepionki przed szczepieniem uzupełniającym 	<p>Dzieci nie włączone do analizy immunogenności – szczepienie pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dzieci urodzone przedwcześnie (<28 tyg.): 15 pts (nie uzyskano surowicy do oceny) -Dzieci urodzone przedwcześnie (≥28 i <32 tyg.): 15 pts (11 pts. nie uzyskano surowicy do oceny; 3 pts. naruszenie protokołu^A) -Dzieci urodzone przedwcześnie (≥32 i <36 tyg.): 12 pts (9 pts. nie uzyskano surowicy do oceny; 4 pts. naruszenie protokołu^A). <p>Dzieci nie włączone do analizy immunogenności – szczepienie uzupełniające:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Dzieci urodzone przedwcześnie (<28 tyg.): 1 pts (nie uzyskano surowicy do oceny) -Dzieci urodzone przedwcześnie (≥28 i <32 tyg.): 5 pts (w tym 3 pts naruszenie protokołu^A) -Dzieci urodzone przedwcześnie (≥32 i <36 tyg.): 4 pts (w tym 1 pt naruszenie protokołu^A).
Ocena wiarygodności	NOS	7/9 gwiazdek w skali NOS: Dobór pacjentów: **** Czynniki zakłócające: * Ekspozycja: **	7/9 gwiazdek w skali NOS: Dobór pacjentów: **** Czynniki zakłócające: * Ekspozycja: **

^AW przypadku badań: Martinon-Torres 2015 oraz Vazquez 2008 zastosowano randomizację przed oceną immunogenności przeprowadzoną na 50% subpopulacji, przy zachowaniu stosunku 1:2:3; ATP (according to protocol), EIP (evaluable immunogenicity population); ^ANiezgodnie z protokołem badania; próbka została pobrana w okresie krótszym niż 10 dni po ostatnim szczepieniu

Cztery z wymienionych badań (*Omeñaca 2005*, *Omeñaca 2011*, *Martinon-Torres 2015*, *Vazquez 2008*) to poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne bez randomizacji, które zakwalifikowano do kategorii IIC wg klasyfikacji doniesień naukowych zawartych w wytycznych AOTMiT. Natomiast badanie *Rouers 2020* jest poprawnie zaprojektowanym prospektywnym badaniem kohortowym z historyczną grupą kontrolną, które zakwalifikowano do kategorii III C wg klasyfikacji doniesień naukowych zawartych w wytycznych AOTMiT.

W badaniach *Omeñaca 2005*, *Omeñaca 2011*, *Martinon-Torres 2015*, *Rouers 2020* dzieci przedwcześnie urodzone podzielono na grupy ze względu na osiągnięty wiek płodowy:

- W badaniu *Omeñaca 2005* dzieci przydzielono do grupy: dzieci urodzone przedwcześnie: (34-36 tyg.; 31-33 tyg.; 28-30 tyg.; 24-27 tyg.) natomiast grupę kontrolną stanowiły dzieci urodzone w terminie;
- W badaniu *Omeñaca 2011* dzieci podzielono na grupy ze względu na osiągnięty wiek płodowy w stosunku 1:2:3: 27-30 tyg. (grupa I); 31-36 tyg. (grupa II); ≥37 tyg. (grupa III);
- W badaniu *Martinon-Torres 2015* dzieci przydzielono do grupy: dzieci urodzone przedwcześnie: (32-37 tyg, 29-32 tyg, <29 tyg.) natomiast grupę kontrolną stanowiły dzieci urodzone w terminie (≥37 tyg.);
- W badaniu *Rouers 2020* dzieci urodzone przedwcześnie podzielono na grupy ze względu na osiągnięty wiek płodowy: <28 tyg. (grupa I); 28-31 tyg. (grupa II); 32 do ≤36 tyg. (grupa III), natomiast historyczną grupę kontrolną stanowiły dzieci urodzone w terminie.

W próbie klinicznej *Vazquez 2008* dzieci przydzielono na 2 grupy biorąc pod uwagę ich wagę urodzeniową: ≥1,5 kg i <2 kg do grupy LBW (ang. *low birth weight*, LBW, niska masa urodzeniowa) oraz <1,5 kg do grupy VLBW (ang. *very low birth weight*, VLBW, bardzo niska masa urodzeniowa).

10.3. Populacja

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań włączonych do analizy (*Omeñaca 2005*, *Omeñaca 2011*, *Vazquez 2008*, *Martinon-Torres 2015*, *Rouers 2020*).

Tabela 121 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (*Omeñaca 2005*, *Omeñaca 2011*, *Vazquez 2008*, *Martinon-Torres 2015*, *Rouers 2020*)

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<i>Omeñaca 2005</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dzieci urodzone przedwcześnie (8-12 tyg.) oraz zdrowe dzieci (6-12 tyg.) w momencie przyjęcia pierwszej dawki szczepienia; ▪ Przebycie szczepienia pierwotnego (<i>Omeñaca 2007</i>); ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Poważne wady wrodzone lub poważne choroby przewlekłe, ▪ Ciężkie uszkodzenia neurologiczne lub podejrzenie dysfunkcji układu odpornościowego; ▪ Wysoka temperatura ≥38 °C ▪ Nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki; ▪ Epizody bezdechu w ciągu 7 dni przed szczepieniem; ▪ Otrzymywanie terapii steroidowej 30 dni przed pierwszą dawką szczepionki; ▪ Terapia immunoglobulinami w ciągu 2 miesięcy przed włączeniem do badania; ▪ Podanie szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW typu B, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b
<i>Omeñaca 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dzieci w wieku 8-16 tyg. w momencie przyjęcia pierwszej dawki szczepienia; ▪ Dobry stan zdrowia (wcześniaki w stabilnym stanie ogólnym, nie wymagające opieki medycznej); ▪ Pisemna zgoda na udział w badaniu. 	-

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Vazquez 2008	<ul style="list-style-type: none"> Dzieci urodzone przez matki HBsAg (-) pomiędzy 24 do 36 tyg. przy masie urodzeniowej <2000 g, zostały zakwalifikowane do pierwszego szczepienia w wieku 6-10 tygodni; Pisemna zgoda na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> Udział w innym badaniu klinicznym; Przebyte błonicy, krztuśca, tężca, WZW typu B, zakażenia wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (za wyjątkiem <i>Bacille Calmette-Guérin</i>, szczepionki przeciw meningokokom pneumokokom); Leki immunosupresyjne (za wyjątkiem wziewnych i miejscowych kortykosteroidów); Alergie.
Martinon-Torres 2015	<ul style="list-style-type: none"> Dzieci urodzone przedwcześnie lub w terminie w dobrym stanie zdrowia. 	<ul style="list-style-type: none"> Przeciwwskazanie do stosowania szczepionek; Skaza krwotoczna; Potwierdzone kultury bakterii wywołane przez <i>S pneumoniae</i>; Dysfunkcje układu immunologicznego lub jakiegokolwiek poważne przewlekłe choroby.
Rouers 2020	<ul style="list-style-type: none"> Dzieci urodzone przedwcześnie (<36 tyg.), które otrzymały szczepienia zgodnie z holenderską praktyką kliniczną[^]; Pisemna zgoda rodziców lub opiekunów na udział w badaniu. 	

[^]Do badania włączono historyczną grupę kontrolną, którą stanowiły dzieci urodzone w terminie

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystyki wyjściowe dzieci włączonych do analizowanych badań (*Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Vazquez 2008, Martinon-Torres 2015, Rouers 2020*).

Tabela 122 Charakterystyka wyjściowa dzieci włączonych do badania *Rouers 2020*

Infranix hexa (<i>Rouers 2020</i>)					
Parametr	Dzieci przedwcześnie urodzone [N=296]			Dzieci urodzone w terminie [N=66] [^]	
	<28 tyg.	28-31 tyg	32-36 tyg		
Liczba pacjentów, N	87	119	90	66	
Płeć żeńska, n (%)	28 (32)	57 (48)	45 (50)	33 (50)	
Płeć męska, n (%)	59 (68)	62 (68)	45 (50)	33 (50)	
Średni wiek płodowy, w tyg.(zakres)	26,3 (24,0-27,6)	30,0 (28,0-31,6)	33,6 (32,0-36,0)	39,8 (1,3)	
Średnia waga urodzeniowa, w g (zakres)	914 (465-1300)	1313 (530-2142)	2034 (1160-3355)	3636 (471)	
Średni wiek w dniach (SD)	Przed szczepieniem	53,7 (11,2)	49,7 (15,2)	44,9 (10,7)	ND
	Pierwsza dawka szczepionki	69,2 (14,3)	59,4 (10,2)	61,0 (8,3)	62 (3,0)
	Po szczepieniu pierwotnym	179,1 (22,5)	170,1 (19,1)	169,5 (19,9)	164 (9,3)
	Po szczepieniu uzupełniającym	397,6 (27,9)	383,2 (19,8)	387,3 (19,1)	378 (9,3)

ND – nie dotyczy, [^]Historyczna grupa kontrolna

Tabela 123 Charakterystyki wyjściowe dzieci włączonych do badań (*Omeñaca 2005***, *Omeñaca 2011*, *Vazquez 2008*, *Martinon-Torres 2015*)

Infanrix hexa									
Parametr	Martinon-Torres 2015		Omeñaca 2005		Omeñaca 2011			Vazquez 2008	
	przedwcześnie urodzone	urodzone w terminie	przedwcześnie urodzone	urodzone w terminie	przedwcześnie urodzone		urodzone w terminie	VLBW	LBW
					27-30 tyg	31-36 tyg			
Szczepienie pierwotne									
Liczba pacjentów, N	99	98	94	92	50	87	149	79	82
Płeć żeńska, n (%) ¹	48 (48,5)	55 (56,1)	-	-	19 (38)*	40 (46)*	62 (41,6)*	36 (45,6)	42 (51,2)
Płeć męska, n (%) ¹	51 (51,5)	43 (43,9)	-	-	31 (62)*	47 (54)*	87 (58,4)*	43 (54,4)	40 (48,8)
Średni wiek płodowy, w tyg. (SD) ¹	30,8 (2,6)	39,5 (1,4)	31,05 (3,45)	-	28,6 (1,10)	33,5 (1,69)	>36	29,5 (2,2)	32,8 (1,5)
Średni wiek w chwili przyjęcia 1 lub 2 ^a dawki w tyg. lub msc ¹ , (SD)	1,8 (0,6) [^]	1,5 (0,5) [^]	8,6 (0,63)	-	11,0 (3,20)	9,5 (1,45)	9,3 (1,45)	7,5 (1,08)	7,1 (1,17)
Średnia waga urodzeniowa, w kg (SD) ¹	1,5 (0,5)	3,3 (0,5)	1,42 (0,6)	-	1,2 (0,29)	2,0 (0,47)	3,2 (0,44)	1,1 (0,24)	1,7 (0,15)
Średnia waga w kg w momencie przyjęcia 1 dawki (SD)	-	-	2,9 (1,8)	-	3,2 (0,78)	4,2 (0,76)	5,2 (0,71)	2,27 (0,50)	3,05 (0,48)
Liczba dzieci z wagą urodzeniową w kg, n (%) ¹	<0,75	-	nd	25 (27)	nd	-	nd	6 (7,6)	0 (0)
	0,75 – 1,0	-	nd					14 (17,7)	0 (0)
	1,0-1,5	-	nd	53 (56) ³				59 (74,7)	0 (0)
Liczba dzieci z wiekiem płodowym w tyg., n (%)	34-36	24	nd	29 (30,9)*	nd	nd	nd	5 (6,3)	27 (32,9)
	31-33	50	nd	24 (25,5)*	nd	nd	nd	13 (16,4)	46 (56,1)
	28-30	25	nd	21 (22,3)*	nd	nd	nd	50 (63,3)	9 (11,0)
	24-27	nd	nd	20 (21,3)*	nd	nd	nd	11 (13,9)	0 (0,0)

Parametr	Infanrix hexa							
	Martinon-Torres 2015		Omeñaca 2005		Omeñaca 2011		Vazquez 2008	
	przedwcześnie urodzone	urodzone w terminie	przedwcześnie urodzone	urodzone w terminie	przedwcześnie urodzone 27-30 tyg	urodzone w terminie 31-36 tyg	urodzone w terminie	VLBW
Szczepienie uzupełniające								
Liczba pacjentów, N	nd	nd	84	68	44	72	62	57
Średni wiek w chwili przyjęcia dawki uzupełniającej w msc [^] , (SD)	nd	nd	18,2 (0,47)	18,3 (0,55)	16,8 (0,63)	17,2 (0,68)	19,2 (1)	18,7 (1)
Płeć męska, n (%)	nd	nd	41*(48,8)	39 *(57,4)	-	-	-	-
Średnia waga ciała w kg, (SD)	nd	nd	9,9 (1,42)	11,2 (1,22)	-	-	-	-

*Obliczono na podstawie dostępnych danych, LBW *low birth weight* (1,5 kg -2,0 kg), VLBW-*very low birth weight* (<1,5 kg); nd-nie dotyczy, -brak danych **wyniki dla szczepienia uzupełniającego zaczerpnięte z publikacji Omeñaca 2007

10.4. Interwencja

Opis ocenianej interwencji (*Infanrix hexa*) we włączonych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

W publikacjach *Omeñaca 2011*, *Martinon-Torres 2015* oraz *Rouers 2020* nie podano składu analizowanych szczepionek. W pozostałych badaniach ocenione szczepionki nie różniły się składem substancji czynnych oraz ilością antygenów. Szczegółowy opis składu szczepionek zamieszczono w załączniku 20.5.

Tabela 124 Charakterystyka interwencji (*Omeñaca 2005*, *Omeñaca 2011*, *Vazquez 2008*, *Martinon-Torres 2015*, *Rouers 2020*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie (czas podawania)	Okres obserwacji
Szczepienie pierwotne			
<i>Omeñaca 2005</i>	DTPa-HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część prawego uda	3 dawki (2, 4, 6 msc życia)	1 miesiąc (immunogenność) po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego
<i>Vazquez 2008</i>	DTPa-HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część lewego uda	3 dawki (2, 4, 6 msc życia)	1 miesiąc (immunogenność) po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego
<i>Omeñaca 2011</i>	DTPa-HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) PHiD-CV (<i>Synflorix</i>)	3 dawki (2, 4, 6 msc życia) 3 dawki (2, 4, 6 msc życia)	1 miesiąc (immunogenność) po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego
<i>Martinon-Torres 2015</i>	DTPa-HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) 13-walentna szczepionka przeciw pneumokokom (<i>Prevenar</i>) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część lewego uda	3 dawki (2, 3, 4 msc życia) 3 dawki (2, 3, 4 msc życia)	1 miesiąc (bezpieczeństwo) po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego
	Szczepionka przeciw meningokokom (<i>Meningitec</i>)	2 dawki (2, 4 msc życia)	
<i>Rouers 2020*</i>	DTPa-HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) PHiD-CV (<i>Synflorix</i>)	3 dawki (6-9 t.ż., 3, 4 msc życia) 2 dawki (6-9 t.ż., 4 msc życia)	1 miesiąc (immunogenność) po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego
Szczepienie uzupełniające[^]			
<i>Omeñaca 2005</i> (publikacja <i>Omeñaca 2007</i>)	DTPa-HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część prawego uda	1 dawka (18-20 msc)	1 miesiąc (immunogenność) po przyjęciu dawki uzupełniającej
	DTPa (<i>GlaxoSmithKline Biologicals</i>) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część ramienia	1 dawka przypominająca w 4 r.ż.	Wyniki nie uwzględnione w analizie
<i>Vazquez 2008</i>	DTPa-HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>)	1 dawka (18-20 msc)	1 miesiąc (immunogenność) po przyjęciu dawki uzupełniającej

Badanie	Interwencja	Dawkowanie (czas podawania)	Okres obserwacji
	Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część lewego uda		
<i>Omeñaca 2011</i>	DTPa-IPV/Hib (<i>Infanrix-IPV/Hib</i>)	1 dawka (16-18 msc życia)	Wyniki nie uwzględnione w analizie
<i>Martinon-Torres 2015</i>	DTPa-HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>)	1 dawka (12 msc życia)	1 miesiąc (bezpieczeństwo) po przyjęciu dawki uzupełniającej
	13-walentna szczepionka przeciw pneumokokom (<i>Prevenar</i>) Sposób podania: domięśniowo, iniekcja podawana w przednio-boczną część lewego uda	1 dawka (12 msc życia)	
	Szczepionka przeciw meningokokom (<i>Meningitec</i>)	1 dawka (12 msc życia)	
<i>Rouers 2020*</i>	DTPa-HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>)	1 dawka (11 msc życia)	1 miesiąc (immunogenność) po przyjęciu dawki uzupełniającej
	PHiD-CV (<i>Synflorix</i>)	1 dawka (11 msc życia)	

* Niemowlęta z historycznej grupy kontrolnej (urodzone w terminie) były szczepione tymi samymi szczepionkami według tego samego harmonogramu szczepień

W badaniach zastosowano odpowiedni schemat szczepienia pierwotnego (3 dawki) zgodny z ChPL dla ocenianych interwencji.

W trzech badaniach (*Martinon-Torres 2015*, *Omeñaca 2011*, *Rouers 2020*) oceniono stosowanie szczepionki *Infanrix hexa* w koadministracji z 10-walentną szczepionką przeciw pneumokokom *Synflorix* (*Omeñaca 2011*, *Rouers 2020*) oraz w koadministracji z 13-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom *Prevenar13* oraz szczepionką przeciw meningokokom *Meningitec* (*Martinon-Torres 2015*). Immunogenność (*Martinon-Torres 2015*, *Omeñaca 2011*, *Rouers 2020*) i bezpieczeństwo (*Martinon-Torres 2015*, *Omeñaca 2011*) w ww. badaniach oceniano po podaniu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego oraz po podaniu 1 dawki szczepienia uzupełniającego.

10.5. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych, które przedstawiono w badaniach: *Omeñaca 2005*, *Omeñaca 2011*, *Vazquez 2008*, *Martinon-Torres 2015*, *Rouers 2020*.

Tabela 125 Charakterystyka punktów końcowych (Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Vazquez 2008, Martinon-Torres 2015, Rouers 2020)

Badanie	Omówienie	Sposób przedstawienia wyników
Skuteczność kliniczna (immunogenność)		
Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji		
Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Vazquez 2008, Rouers 2020	<p>Szczepienie pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetki dzieci, u których uzyskano wskaźnik seroprotekcji lub serokonwersji w okresie 1 miesiąca po szczepieniu pierwotnym szczepionką Infanrix hexa. <p>Szczepienie uzupełniające:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetki dzieci, u których uzyskano wskaźnik seroprotekcji lub serokonwersji w okresie 1 miesiąca po szczepieniu uzupełniającym (Vazquez 2008, Omeñaca 2005-publikacja Omeñaca 2007, Rouers 2020): <p>Seroprotekcja, czyli wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał zdefiniowano jako stężenie przeciwciał:</p> <ul style="list-style-type: none"> Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Vazquez 2008: anty-HBs (≥10 mIU/ml), anty-PRP (≥0,15 i ≥1,0 µg/ml), anty-błonica (≥0,01 IU/ml), anty-T (≥0,01 IU/ml), anty-polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie ≥ 1:8). Rouers 2020: anty-PRP (≥0,15 µg/ml), anty-błonica (≥0,01 i ≥0,1 IU/ml), anty-T (≥0,01 i ≥0,1 IU/ml), anty-krztusiec: anty-PT, anty-FHA, anty-PRN (<p>Odpowiedź na szczepienie (serokonwersja) określano co najmniej 5-krotnie (Vazquez 2008, Omeñaca 2005, Omeñaca 2011) wzrost miana przeciwciał anty-PT, anty-FHA oraz anty-PRN (EU/ml) po zaszczepieniu pierwotnym. Ponadto, w badaniach Omeñaca 2011, Martinon-Torres 2015, Rouers 2020 oceniono immunogenność szczepionek przeciw pneumokokom^{^^}</p>	Liczby i odsetki (95% CI)
Średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana przeciwciał (GMT)		
Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Vazquez 2008, Rouers 2020	<p>Szczepienie pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Średnie geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMC lub GMT) dla poszczególnych antygenów w okresie 1 miesiąca po szczepieniu pierwotnym szczepionką Infanrix hexa. <p>Szczepienie uzupełniające:</p> <ul style="list-style-type: none"> Średnie geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMC lub GMT) dla poszczególnych antygenów w okresie 1 miesiąca po szczepieniu uzupełniającym szczepionką Infanrix hexa (Vazquez 2008, Omeñaca 2005-publikacja Omeñaca 2007, Rouers 2020). 	Średnia geometryczna (95% CI)
Reaktogenność oraz bezpieczeństwo		
Utraty z badania		
Omeñaca 2005, Vazquez 2008, Omeñaca 2011, Martinon-Torres 2015	Liczby dzieci wraz z powodami, którzy nie zostali uwzględnieni w analizie skuteczności zarówno po fazie szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego. Częstość występowania utrat z badania z powodu AEs po podaniu szczepienia uzupełniającego (Omeñaca 2005 – publikacja Omeñaca 2007)	Liczby
Zgony		
Vazquez 2008, Omeñaca 2011	Liczby pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zgonów w czasie trwania badania.	Liczby i odsetki
Ciężkie zdarzenia niepożądane		

Badanie	Omówienie	Sposób przedstawienia wyników
<i>Omeñaca 2005, Vazquez 2008, Martinon-Torres 2015</i>	Liczby dzieci, u których w całym okresie trwania badań wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (<i>Omeñaca 2005, Vazquez 2008, Martinon-Torres 2015</i>).	Liczby i odsetki
Niepożądane odczyny poszczeniowe (ogółem, miejscowe i ogólne)		
<i>Omeñaca 2005, Vazquez 2008, Omeñaca 2011, Martinon-Torres 2015</i>	<p>Częstość występowania miejscowych –(ból, zaczerwienienie, obrzęk) oraz ogólnych - (gorączka, sennaść, drażliwość, utrata apetytu), spodziewanych - solicited (predefiniowanych) oraz niespodziewanych – unsolicited (innych niż predefiniowane) odczynów poszczeniowych na podstawie dzienników wypełnianych przez rodziców lub opiekunów.</p> <p>Spodziewane niepożądane odczyny poszczeniowe miejscowe były rejestrowane w okresie 4 dni (<i>Omeñaca 2005, Vazquez 2008, Omeñaca 2011</i>) lub 7 dni po każdym szczepieniu (<i>Martinon-Torres 2015</i>).</p> <p>Niespodziewane NOP (<i>Omeñaca 2011, Omeñaca 2005</i>) rejestrowano 1 msc po podaniu szczepienia pierwotnego lub uzupełniającego (<i>Omeñaca 2005</i>).</p> <p>Wszystkie niepożądane odczyny poszczeniowe były kategoryzowane pod kątem intensywności na: łagodne (1. stopnia nasilenia), umiarkowane (2 stopień nasilenia), ciężkie (3. stopnia nasilenia).</p>	Liczby i odsetki (95% CI)
Zdarzenia niepożądane występujące u >5% dzieci		
<i>Martinon-Torres 2015</i>	Częstość występowania zdarzenia niepożądanych występujących u >5% dzieci w obu analizowanych grupach.	Liczby i odsetki
Definicje punktów końcowych		
Punkt końcowy	<i>Omeñaca 2005, Vazquez 2008, Omeñaca 2011, Martinon-Torres 2015</i>	
Gorączka	Ogółem	temperatura $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (mierzona w pachwinie)- <i>Vazquez 2008</i> temperatura $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - <i>Omeñaca 2011, Martinon-Torres 2015</i>
	3. stopnia	temperatura $> 39^{\circ}\text{C}$ – (<i>Omeñaca 2005, Vazquez 2008</i>) temperatura $> 40^{\circ}\text{C}$ (<i>Omeñaca 2011, Martinon-Torres 2015</i>)
Ból ^a	3. stopnia	ból wywołujący płacz w momencie dotknięcia kończyny (<i>Omeñaca 2005, Vazquez 2008, Omeñaca 2011, Martinon-Torres 2015</i>)
Zaczerwienienie i obrzęk	3. stopnia	średnica zmiany w miejscu iniekcji ≥ 20 mm (<i>Omeñaca 2005, Vazquez 2008</i>); średnica zmiany w miejscu iniekcji ≥ 30 mm (<i>Omeñaca 2011, Martinon-Torres 2015</i>)
Drażliwość	3. stopnia	niepohamowany płacz, uniemożliwiający normalną aktywność (<i>Omeñaca 2005, Vazquez 2008, Omeñaca 2011</i>).
Drażliwość lub bezsenność	3. stopnia	nieustanny płacz, niemożliwość uspokojenia (<i>Martinon-Torres 2015, Omeñaca 2011</i>).
Sennaść	3. stopnia	sennaść uniemożliwiająca normalną aktywność (<i>Martinon-Torres 2015</i>)
Utrata apetytu	3. stopnia	brak apetytu uniemożliwiający normalną aktywność (nieprzyjmowanie pokarmu (<i>Omeñaca 2005, Vazquez 2008, Omeñaca 2011</i>).

^aParametry nie będące przedmiotem raportu, a zatem nie uwzględnione w niniejszej analizie; Tkliwość w badaniu *Martinon-Torres 2015*;

W ocenie skuteczności klinicznej włączonych badań oceniono takie punkty końcowe jak: wskaźnik seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie oraz średnią geometryczną stężenia (GMC) lub miana przeciwciał (GMT).

Analiza bezpieczeństwa zawiera ocenę takich punktów końcowych jak: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, utraty dzieci z badania (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych, utraty z okresu obserwacji), miejscowe/ogólne odczyny poszczeniowe (z podziałem na spodziewane i niespodziewane). Dodatkowo, w badaniu *Martinon-Torres 2015* poddano ocenie częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u przynajmniej 5% dzieci.

10.6. Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną w badaniach (*Omeñaca 2005*, *Omeñaca 2011*, *Vazquez 2008*, *Rouers 2020*) oceniano na podstawie przeprowadzonych badań serologicznych. W analizie nie uwzględniono wyników z badania *Omeñaca 2011* dotyczących fazy szczepienia uzupełniającego (*booster*), z uwagi na fakt, iż wszystkie dzieci otrzymywały szczepionkę *Infanrix-IPV/Hib*. Tabela poniżej zawiera poziomy analizowanych przeciwciał zapewniających seroprotekcję (ang. *cut-off*) wraz z podaniem testu służącego do jego oceny.

Tabela 126. Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/serokonwersję (*Omeñaca 2005*, *Omeñaca 2011*, *Vazquez 2008*, *Martinon-Torres 2015*, *Rouers 2020*)

Rodzaj przeciwciał		<i>Omeñaca 2005</i>	<i>Omeñaca 2011</i>	<i>Vazquez 2008</i> ^a	<i>Martinon-Torres 2015</i>	<i>Rouers 2020</i>
anty-błonica	Metoda oceny	ELISA				-
	Poziom przeciwciał	≥ 0,1 IU/ml	≥ 0,1 IU/ml	≥ 0,1 IU/ml	nd	≥ 0,01 IU/ml ≥ 0,1 IU/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja				
anty-PRP	Metoda oceny	ELISA				-
	Poziom przeciwciał	≥ 0,15 µg/ml ≥ 1,0 µg/m	≥ 0,15 µg/ml ≥ 1,0 µg/m	≥ 0,15 µg/ml ≥ 1,0 µg/m	nd	≥ 0,15 µg/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja				
anty-HBs	Metoda oceny	ELISA				-
	Poziom przeciwciał	≥ 10 mIU/ml	≥ 10 mIU/ml	≥ 10 mIU/ml	nd	nd
	Status serologiczny	Seroprotekcja				
anty-tężec	Metoda oceny	ELISA				-
	Poziom przeciwciał	≥ 1,0 IU/ml	≥ 1,0 IU/ml	≥ 1,0 IU/ml	nd	≥ 0,01 IU/ml ≥ 0,1 IU/ml
	Status serologiczny	Seroprotekcja				
anty-polio typ 1, 2, 3	Metoda oceny	Test mikroneutralizacji				-
	Poziom przeciwciał	rozcieńczenie ≥ 1: 8			nd	nd
	Status serologiczny	Seroprotekcja				
Anty krztusiec (anty-PT, anty-FHA, anty-PRN)	Metoda oceny	ELISA				-
	Poziom przeciwciał	≥ 5 ELU/ml			nd	≥ 20 IU/ml
	Status serologiczny	odpowiedź na szczepienie				seroprotekcja

^aodpowiedź na szczepienie była definiowana jako 2-krotny wzrost stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom krztuscowym w porównaniu z okresem sprzed szczepienia uzupełniającego.

W badaniach nie została zachowana analiza ITT. Wyniki dla odpowiedzi immunologicznej zostały przedstawione dla populacji ATP (*Omeñaca 2011*) lub EIP (*Martinon-Torres 2015*). W przypadku badania *Rouers 2020* wyniki przedstawiono na populację pacjentów, dla których dostępne były próbki krwi, celem oceny poziomu przeciwciał.

10.6.1. Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki z badań (*Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Vazquez 2008, Rouers 2020*) wskaźnika seroprotekcji oraz odpowiedzi na szczepienie (serokonwersji) po 1 msc od momentu zakończenia szczepienia pierwotnego oraz 1 msc po podaniu dawki uzupełniającej.

Tabela 127. Skuteczność kliniczna: wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji oceniany w okresie obserwacji wynoszącym 1 msc po podaniu cyklu szczepień pierwotnych oraz szczepienia uzupełniającego, Infanrix hexa (*Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Vazquez 2008, Rouers 2020*)

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Grupy	N/n ^a (%)	(95% CI)	% różnica (95% CI)	N/n ^a (%)	(95% CI)	GRADE			
Wskaźnik seroprotekcji w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym						Wskaźnik seroprotekcji w okresie 1 msc po szczepieniu uzupełniającem*					
anty-HBs	≥10 mIU/ml	<i>Omeñaca 2005</i> **	Preterm	91/85 (93,4)	(86,2; 92,7)	1,8 (-6,8; 11,4)	83/76 (91,6)	(83,4, 96,5)	Średnia [^]		
			Term	84/80 (95,2)	(88,3; 98,7)		68/67 (98,5)	(92,1, 100,0)			
		<i>Vazquez 2008</i>	VLBV	79/74 (93,7)	(85,8, 97,9)	-	62/55 (88,7)	(78,1, 95,3)	Średnia [^]		
			LBV	79/75 (94,9)	(87,5, 98,6)		57/55 (96,5)	(87,9, 99,6)			
		<i>Omeñaca 2011</i>	Preterm I	8/8 (100)	(63,1, 100)	-	nd	nd	Średnia [^]		
			Preterm II	26/26 (100)	(86,8, 100)						
			Term	12/12 (100)	(73,5, 100)						
		anty-PRP	≥0,15 µg/ml	<i>Omeñaca 2005</i> **	Preterm	93/86 (92,5)	(85,1; 96,9)	5,3 (-2,3; 14,6) ^{^^}	84/84 (100,0)	(95,7, 100,0)	Średnia [^]
					Term	89/87 (97,8)	(92,1; 99,7)		68/68 (100,0)	(94,7, 100,0)	
<i>Vazquez 2008</i>	VLBV			78/77 (98,7)	(93,1, 100,0)	-	62/55 (88,7)	(78,1, 95,3)	Średnia [^]		
	LBV			78/77 (98,7)	(93,1, 100,0)		57/55 (96,5)	(87,9, 99,6)			
<i>Omeñaca 2011</i>	Preterm I			18/18 (100)	(81,5, 100)	-	nd	nd	Średnia [^]		

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Grupy	N/n ^a (%)	(95% CI)	% różnica (95% CI)	N/n ^a (%)	(95% CI)	GRADE
≥1,0 µg/ml	Rouers 2020	Preterm II	41/41 (100)	(91,4, 100)	-	71/58 (81,7) ^a	(0,70, 0,90)	Średnia
		Term	63/63 (100)	(94,3, 100)				
		Preterm I	72/25 (34,7)	(0,24, 0,47)				
		Preterm II	104/42 (40,4)	(0,31, 0,50)				
		Preterm III	78/36 (46,2)	(0,35, 0,58)				
		Preterm ogółem	254/103 (40,6)	(0,35, 0,47)				
	Term	63/53 (83,6)	(0,71, 0,90)	IS	244/215 (88,1) ^a	(0,83, 0,92)		
	Omeñaca 2005	Preterm	93/71 (76,3)	(66,4, 84,5)	10,2 (-0,8; 22,2)	84/84 (100,0)	(95,7, 100,0)	Średnia ^a
		Term	89/77 (86,5)	(77,6; 92,8)		68/67 (98,5)	(92,1, 100,0)	
	Vazquez 2008	VLBV	78/51 (65,4)	(53,8, 75,8)	-	62/62(100,0)	(94,2, 100,0)	Średnia ^a
		LBV	78/63 (80,8)	(70,3, 88,8)		57/56 (98,2)	(90,6, 100,0)	
	≥0,1 IU/ml	Omeñaca 2005**	Preterm	93/93 (100)	(96,1; 100,0)	0,0 (-6,0; 5,5)	84/84 (100,0)	(95,7, 100,0)
Term			89/89 (100)	(95,9; 100,0)	68/68 (100,0)		(94,7, 100,0)	
Vazquez 2008		VLBV	79/78 (98,7)	(93,1, 100,0)	-	62/61 (98,4)	(91,3, 100,0)	Średnia ^a
		LBV	82/82 (100,0)	(95,6, 100,0)		57/57 (100,00)	(93,7, 100,0)	
Omeñaca 2011		Preterm I	18/18 (100)	(81,5, 100)	-	nd	nd	
		Preterm II	41/41 (100)	(91,4, 100)				
		Term	61/61 (100)	(94,1, 100)				

Rodzaj przeciwciał	Bodanie	Grupy	N/n [^] (%)	(95% CI)	% różnica (95% CI)	N/n [^] (%)	(95% CI)	GRADE	
anty-tężec	Rouers 2020	Preterm I	72/72 (100)	(0,94, 1,00)	-	71/71 (100)	(0,94, 1,00)	Średnia	
		Preterm II	104/103 (99,0)	(0,94, 1,00)		99/99 (100)	(0,95, 1,00)		
		Preterm III	78/78 (100)	(0,94, 1,00)		74/74 (100)	(0,94, 1,00)		
		Preterm ogółem	254/243 (99,6)	(0,97, 1,00)		244/244 (100)	(0,98, 1,00)		
		Term	63/63 (100)	(0,94, 1,00)		66/66 (100)	(0,93, 1,00)		
	≥ 0,1 IU/ml	Omeñaca 2005**	Preterm	93/93 (100)	(96,1, 100,0)	0,0 (-6,0; 5,5)	84/84 (100,0)	(95,7, 100,0)	Średnia [^]
			Term	89/89 (100)	(95,9, 100,0)		68/67 (98,5)	(92,1, 100,0)	
		Vazquez 2008	VLBV	79/79 (100,0)	(95,4, 100,0)	-	62/62 (100,0)	(94,2, 100,0)	Średnia [^]
			LBV	82/82 (100,0)	(95,6, 100,0)		57/57 (100,0)	(93,7, 100,0)	
		Omeñaca 2011	Preterm I	18/18 (100)	81,5, 100)	-	nd	nd	Średnia [^]
			Preterm II	41/41 (100)	(91,4, 100)				
			Term	61/61 (100)	(94,1, 100)				
		Rouers 2020	Preterm I	72/72 (100)	(0,94, 1,00)	-	71/71 (100)	(0,94, 1,00)	Średnia
			Preterm II	104/104 (100)	(0,96, 1,00)		99/99 (100)	(0,95, 1,00)	
			Preterm III	78/78 (100)	(0,94, 1,00)		74/74 (100)	(0,94, 1,00)	
Preterm ogółem	254/254 (100)		(0,98, 1,00)	244/244 (100)	(0,98, 1,00)				
Term	63/63 (100)		(0,93, 1,00)	66/66 (100)	(0,93, 1,00)				

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Grupy	N/n [^] (%)	(95% CI)	% różnica (95% CI)	N/n [^] (%)	(95% CI)	GRADE		
anty-polio	typ 1	Omeñoca 2005**	Preterm	69/69 (100)	(94,8, 100,0)	0,0 (-8,4, 6,4)	80/80 (100,0)	(95,5, 100,0)	Średnia [^]	
			Term	70/70 (100)	(94,9, 100,0)		66/66 (100,0)	(94,6, 100,0)		
		Vazquez 2008	VLBV	76/76 (100,0)	(95,3, 100,0)	-	47/47 (100,0)	(92,5, 100,0)	Średnia [^]	
			LBV	80/80 (100,0)	(95,5, 100,0)		49/49 (100,0)	(92,7, 100,0)		
		Omeñoca 2011	Preterm I	12/12 (100)	(73,5, 100)	-	nd	nd	Średnia [^]	
			Preterm II	22/22 (100)	(84,6, 100)					
			Term	29/29 (100)	(88,1, 100)					
		typ 2	Omeñoca 2005**	Preterm	66/66 (100)	(94,6, 100)	0,0 (-8,6, 6,8)	80/80 (100,0)	(95,5, 100,0)	Średnia [^]
				Term	68/68 (100)	(94,7, 100,0)		66/66 (100,0)	(94,6, 100,0)	
	Vazquez 2008		VLBV	76/76 (100,0)	(95,3, 100,0)	-	47/47 (100,0)	(92,5, 100,0)	Średnia [^]	
			LBV	80/80 (100,0)	(95,5, 100,0)		51/51 (100,0)	(93,0, 100,0)		
	Omeñoca 2011		Preterm I	12/12 (100)	(73,5, 100)	-	nd	nd	Średnia [^]	
			Preterm II	22/22 (100)	(84,6, 100)					
			Term	29/29 (100)	(88,1, 100)					
	typ 3		Omeñoca 2005**	Preterm	65/65 (100)	(94,5, 100,0)	0,0 (-8,4, 7,8)	73/73 (100,0)	(95,1, 100,0)	Średnia [^]
Term				62/62 (100)	(94,2, 100,0)	63/63 (100,0)		(94,3, 100,0)		
Vazquez 2008		VLBV	76/76 (100,0)	(95,3, 100,0)	-	49/49 (100,0)	(92,7, 100,0)	Średnia [^]		
		LBV	80/80 (100,0)	(95,5, 100,0)		50/50 (100,0)	(92,9, 100,0)			

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Grupy	N/n [^] (%)	(95% CI)	% różnica (95% CI)	N/n [^] (%)	(95% CI)	GRADE	
	<i>Omeñaca 2011</i>	Preterm I	11/ (90,9)	(58,7, 99,8)	-	nd	nd	Średnia [^]	
		Preterm II	21/21 (100)	(83,9, 100)					
		Term	29/29 (100)	(88,1, 100)					
Wskaźnik odpowiedzi na szczepienie (serokonwersji) w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym						Wskaźnik serokonwersji w okresie 1 msc po szczepieniu uzupełniającym			
anty-krztusiec	anty-PT	<i>Omeñaca 2005**</i>	Preterm	93/92 (98,9)	(94,2, 100)	-	83/83 (100,0)	(95,7, 100,0)	Średnia [^]
			Term	89/88 (98,9)	(93,9, 100)		67/66 (98,5)	(92,0, 100,0)	
		<i>Vazquez 2008</i>	VLBV	79/73 (92,4)	(84,2, 97,2)	-	62/61 (98,4)	(96,3, 100)	Średnia [^]
			LBV	82/79 (96,3)	(89,7, 99,2)		55/54 (98,2)	(92,9, 100,0)	
		<i>Omeñaca 2011</i>	Preterm I	18/18 (100)	(81,5, 100)	-	nd	nd	Średnia [^]
			Preterm II	41/41 (100)	(91,4, 100)				
			Term	61/61 (100)	(94,1, 100)				
		<i>Rouers 2020</i>	Preterm I	72/69 (95,8)	(0,88, 0,99)	-	71/69 (97,2)	(0,91, 1,00)	Średnia
			Preterm II	104/95 (91,3)	(0,84, 0,96)				
			Preterm III	78/74 (94,9)	(0,87, 0,98)				
	Preterm ogółem		254/238 (93,7)	(0,90, 0,96)					
	Term		63/61 (96,8)	(0,88, 0,99)					
	Anty-FHA	<i>Omeñaca 2005**</i>	Preterm	93/93 (100)	(96,1, 100,0)	-	84/84 (100,0)	(95,7, 100,0)	Średnia [^]
			Term	89/89 (100)	(95,9, 100)		68/68 (100,0)	(94,7, 100,0)	

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Grupy	N/n ^a (%)	(95% CI)	% różnica (95% CI)	N/n ^a (%)	(95% CI)	GRADE	
anty-PRN	Vazquez 2008	VLBW	77/76 (98,7)	(84,2, 97,2)	-	62/60 (96,8)	(88,8, 99,6)	Średnia [^]	
		LBV	82/79 (96,3)	(89,7, 99,2)		56/56 (100,0)	(93,7, 100,0)		
	Omeñaca 2011	Preterm I	18/18 (100)	(81,5, 100)	-	nd	nd	Średnia [^]	
		Preterm II	41/41 (100)	(91,4, 100)					
		Term	61/61 (100)	(94,1, 100)					
	Omeñaca 2005 ^{**}	Preterm	Preterm	93/93 (100)	(96,1, 100,0)	-	84/84 (100,0)	(95,7, 100,0)	Średnia [^]
			Term	89/88 (98,9)	(93,9, 100)		68/68 (100,0)	(94,7, 100,0)	
		Vazquez 2008	VLBW	77/77 (100)	(95,3, 100)	-	62/60 (96,8)	(88,8, 99,6)	Średnia [^]
			LBV	82/79 (96,3)	(89,7, 99,2)		57/57 (100,0)	(93,7, 100,0)	
		Omeñaca 2011	Preterm I	17/17 (100)	(80,5, 100)	-	nd	nd	Średnia [^]
			Preterm II	40/40 (100)	(91,2, 100)				
	Term		60/60 (100)	94,0, 100)					

^aw badaniu Omeñaca 2005 szczepienie uzupełniające podane pomiędzy 18 a 20 msc życia, ^{**}wyniki z publikacji Omeñaca 2007, [†]preterm-dzieci urodzone przedwcześnie, term-dzieci urodzone w terminie; LBW - low birth weight (<1,5 kg -2,0 kg), VLBW - very low birth weight (<1,5 kg); [^]w publikacji Vazquez 2008 i Omeñaca 2011 liczba dzieci, u których wystąpił dany punkt końcowy (n) -obliczona na podstawie dostępnych danych, nd - nie dotyczy; ^{^^}Hipoteza non-inferiority nie została spełniona górna granica przedziału ufności była wyższa niż 10%; ^{††}odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami preterm I (<28 tyg.) i preterm III (≥32-≤36 tyg.); ^{†††}odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami preterm II (≥28-<32 tyg.) i preterm III (≥32-≤36 tyg.); ^{*}odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami preterm ogółem i term (p<0,01)

10.6.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)

Dane z włączonych badań *Omeñaca 2005*, *Omeñaca 2011*, *Vazquez 2008*, *Rouers 2020* dotyczące oceny średniego geometrycznego stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT) zostały zamieszczone w poniższej tabeli. Wyniki przedstawiono w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego lub szczepienia uzupełniającego.

Tabela 128. Skuteczność kliniczna: średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana (GMT) przeciwciał skierowanych przeciw antygenom szczepionki *Infanrix hexa* 1 msc po podaniu cyklu szczepień pierwotnych oraz szczepienia uzupełniającego, (*Omeñaca 2005*, *Omeñaca 2011*, *Vazquez 2008*, *Rouers 2020*)

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Grupy	N	GMT/GMC (95% CI)	N	GMT/GMC (95% CI)	GRADE
	1 msc po szczepieniu pierwotnym				1 msc po szczepieniu uzupełniającym		
anty-HBs	<i>Omeñaca 2005**</i>	Preterm	-	634,1 (433,8, 927,9)	-	1771,0 (1060,3, 2958,1)	Średnia [^]
		Term	-	867,1 (576,6, 1303,9)	-	1965,0 (1180,1, 3272,0)	
	<i>Vazquez 2008</i>	VLBV	79	444,1 (303,6, 649,4)	62	1026,5 (536,6, 1963,8)	Średnia [^]
		LBV	79	576,4 (382,3, 869,0)	57	1785,6 (1027,0, 3104,5)	
	<i>Omeñaca 2011</i>	Preterm I	8	119,1 (101,1, 140,4)	nd	nd	Średnia [^]
		Preterm II	26	431,9 (240,7, 775, 2)			
		Term	12	356,0 (221,1, 573,4)			
anty-PRP	<i>Omeñaca 2005**</i>	Preterm	-	2,241 (1655, 3035)	-	70,9 (56,0, 89,8)	Średnia [^]
		Term	-	4,24 (3,201, 5,634)	-	63,3 (45,7, 87,8)	
	<i>Vazquez 2008</i>	VLBV	78	2,104 (1,564, 2,830)	62	60,515 (43,235, 84,702)	Średnia [^]
		LBV	78	2,503 (1,903, 3,292)	57	51,120 (33,327, 78,412)	
	<i>Omeñaca 2011</i>	Preterm I	18	4,031 (2,261, 7,184)	nd	nd	Średnia [^]

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Grupy	N	GMT/GMC (95% CI)	N	GMT/GMC (95% CI)	GRADE
		Preterm II	41	5,804 (4,120, 8,178)			
		Term	63	7,952 (5,839, 10,831)			
	Rouers 2020	Preterm I	72	0,08 ⁹⁸ (0,06, 0,11)	71	2,04 ⁹⁸ (1,22, 3,41)	Średnia
		Preterm II	104	0,11 (0,08, 0,15)	99	2,40 ⁹⁸ (1,59, 3,64)	
		Preterm III	78	0,16 (0,12, 0,22)	74	5,55 (3,46, 8,91)	
		Preterm ogółem	254	0,11 ⁹⁵ (0,10, 0,14)	244	2,95 ⁹⁵ (2,26, 3,86)	
		Term	63	0,63 (0,41, 0,96)	66	17,0 (12,5, 23,2)	
anty-błonica	Omeñaca 2005 ^{**}	Preterm	-	3,661 (3,064, 4,376)	-	13,5 (11,5, 15,9)	Wysoka
		Term	-	5,441 (4,54, 6,511)	-	17,7 (15,0, 20,9)	
	Vazquez 2008	VLBV	79	1,072 (0,868, 1,325)	62	2,522 (1,804, 3,526)	Średnia [^]
		LBV	82	1,048 (0,877, 1,252)	57	3,762 (2,807, 5,042)	
	Omeñaca 2011	Preterm I	18	2,495 (1,664, 3,741)	nd	nd	
		Preterm II	41	3,230 (2,628, 3,969)			
		Term	61	3,077 (2,481, 3,817)			
	Rouers 2020	Preterm I	72	0,44 (0,35, 0,55)	71	0,99 (0,80, 1,23)	Średnia
		Preterm II	104	0,37 (0,31, 0,43)	99	1,17 (0,99, 1,38)	
		Preterm III	78	0,32 (0,26, 0,40)	74	1,09 (0,90, 1,31)	
Preterm ogółem		254	0,37 ⁹⁵ (0,33, 0,42)	244	1,09 ⁹⁵ (0,98, 1,21)		

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Grupy	N	GMT/GMC (95% CI)	N	GMT/GMC (95% CI)	GRADE	
anty-tężec	Omeñaca 2005**	Term	63	0,64 (0,53, 0,77)	66	1,80 (1,56, 2,08)	Średnia^	
		Preterm	-	2,461 (2,112, 2,8668)	-	7,8 (6,6, 9,3)		
		Term	-	2,303 (1,963, 2,702)	-	9,1 (7,0, 12,0)		
	Vazquez 2008	VLBV	79	1,072 (0,868, 1,325)	62	8,481 (6,851, 10,498)	Średnia^	
		LBV	82	2,688 (2,312, 3,125)	57	9,837 (8,040, 12,037)		
	Omeñaca 2011	Preterm I	18	7,745 (6,284, 9,545)	nd	nd	Średnia^	
		Preterm II	41	8,617 (7,216, 10,290)				
		Term	61	7,695 (6,838, 8,660)				
	Rouers 2020	Preterm I	72	1,42 (1,15, 1,76)	71	3,52 (3,05, 4,06)	Średnia	
		Preterm II	104	1,17 (1,01, 1,34)	99	3,67 (3,22, 4,20)		
		Preterm III	78	1,22 (1,00, 1,50)	74	3,96 (3,38, 4,65)		
		Preterm ogółem	254	1,25% (1,13, 1,39)	244	3,71% (3,42, 4,03)		
		Term	63	2,1 (1,80, 2,47)	66	5,55 (4,76, 6,46)		
	anty-polio typ 1	Omeñaca 2005**	Preterm	-	424,1 (308,7, 582,7)	-	1238,4 (1006,5, 1523,8)	Średnia^
			Term	-	773,7 (577,3, 1037,0)	-	1351,1 (1016,0, 1796,8)	
Vazquez 2008		VLBV	76	695,0 (551,3, 876,2)	47	1240,3 (928,1, 1657,6)	Średnia^	
		LBV	80	903,1 (712,4, 1144,7)	49	1868,0 (1454,3, 2399,4)		
Omeñaca 2011		Preterm I	12	271,3 (132,9, 554,0)	nd	nd	Średnia^	

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Grupy	N	GMT/GMC (95% CI)	N	GMT/GMC (95% CI)	GRADE	
typ 2		Preterm II	22	189,5 (109,9, 326,8)				
		Term	29	230,1 (166,0, 319,0)				
	Omeñaca 2005**	Preterm	-	450,1 (319,8, 633,6)	-	1471,7 (1201,9, 1802,0)	Średnia^	
		Term	-	614,4 (449,8, 839,2)	-	1822,8 (1347,4, 2465,8)		
	Vazquez 2008	VLBV	76	563,5 (424,8, 747,5)	47	1395,5 (1032,7, 1885,8)	Średnia^	
		LBV	80	658,3 (513,0, 844,7)	51	1560,5 (1186,7, 2052,1)		
	Omeñaca 2011	Preterm I	12	341,7 (214,0, 545,6)	nd	nd	Średnia^	
		Preterm II	22	319,0 (172,5, 589,8)				
		Term	29	194,4 (121,7, 310,7)				
	typ 3	Omeñaca 2005**	Preterm	-	468,2 (312,0, 702,8)	-	1568,7 (1225,3, 2008,3)	Średnia^
			Term	-	1208,1 (930,9, 1567,9)	-	2575,9 (1963,8, 3378,7)	
		Vazquez 2008	VLBV	76	757,9 (555,2, 1034,6)	49	1894,4 (1388,8, 2584,1)	Średnia^
			LBV	80	1322,1 (986,2, 1772,6)	50	2385,3 (1775,5, 3204,6)	
		Omeñaca 2011	Preterm I	11	248,4 (67,9, 908,7)	nd	nd	Średnia^
Preterm II			21	344,7 (192,2, 618,3)				
Term			29	384,8 (245,3, 603,6)				
1 msc po szczepieniu pierwotnym				1 msc po szczepieniu uzupełniającym				
n	anty-PT	Preterm	-	61,3 (53,1, 70,8)	-	58,9 (49,8, 69,7)		

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Grupy	N	GMT/GMC (95% CI)	N	GMT/GMC (95% CI)	GRADE		
		Omeñaca 2005**	Term	-	60,4 (53,8, 67,8)	-	63,1 (51,0, 78,1)	Średnia [^]	
		Vazquez 2008	VLBV	79	25,5 (20,8, 31,2)	62	44,4 (34,6, 56,9)	Średnia [^]	
			LBV	82	36,6 (30,5, 43,9)	56	56,1 (45,6, 69,0)		
		Omeñaca 2011	Preterm I	18	41,9 (27,6, 63,7)	nd	nd	Średnia [^]	
			Preterm II	41	37,9 (30,7, 46,7)				
			Term	61	47,3 (40,2, 55,7)				
		Rouers 2020	Preterm I	72	62,0 [#] (51,6, 74,4)	71	95,9 [#] (81,2, 113,3)	Średnia	
			Preterm II	104	59,6 [#] (51,2, 69,3)	99	109,5 [#] (94,3, 127,1)		
			Preterm III	78	86,0 (71,9, 102,8)	74	147,9 (121,8, 179,6)		
			Preterm ogółem	254	67,4 (61,1, 74,4)	244	115,4 (104,6, 127,3)		
			Term	63	80,6 (68,8, 94,4)	66	101,5 (87,1, 118,2)		
		anty-FHA	Omeñaca 2005**	Preterm	-	239,5 (205,8, 278,6)	-	578,4 (491,0, 681,5)	Średnia [^]
				Term	-	252,8 (226,2, 282,5)	-	583,6 (476,3, 715,0)	
			Vazquez 2008	VLBV	79	84,9 (73,7, 97,9)	62	504,2 (393,8, 645,4)	Średnia [^]
				LBV	82	95,5 (82,2, 111,0)	57	616,3 (479,3, 792,5)	
Omeñaca 2011	Preterm I		18	188,6 (133,4, 266,6)	nd	nd	Średnia [^]		
	Preterm II		41	169,0 (139,6, 204,7)					
	Term		61	163,1 (138,3, 192,3)					

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Grupy	N	GMT/GMC (95% CI)	N	GMT/GMC (95% CI)	GRADE
anty-PRN	Rouers 2020	Preterm I	72	64,4 (51,7, 80,2)	71	143,6 (12,1, 170,2)	Średnia
		Preterm II	104	63,3 (54,6, 73,3)	99	162,5 (142,0, 186,1)	
		Preterm III	78	77,0 (65,2, 91,0)	74	169,7 (145,5, 197,8)	
		Pretermogółem	254	67,5 ^{KS} (61,1, 74,6)	244	98,7 (84,0, 116,1)	
		Term	63	158,8 (145,7, 173,2)	66	148,0 (126,3, 173,4)	
	Omeñaca 2005**	Preterm	-	155,3 (131,3, 183,7)	-	456,5 (360,4, 578,3)	Średnia ^A
		Term	-	200,3 (167,5, 239,5)	-	544,4 (404,2, 733,4)	
	Vazquez 2008	VLBV	79	110,1 (89,1, 136,1)	62	312,5 (229,7, 425,1)	Średnia ^A
		LBV	82	115,7 (94,3, 142,1)	57	418,3 (315,0, 555,6)	
	Omeñaca 2011	Preterm I	17	127,6 (81,5, 199,6)	nd	nd	Średnia ^A
		Preterm II	40	109,1 (85,7, 139,0)			
		Term	60	119,1 (101,1, 140,4)			
	Rouers 2020	Preterm I	72	100,4 (82,3, 122,4)	71	164,5 (129,0, 209,7)	Średnia
		Preterm II	104	95,6 (80,8, 113,1)	99	202,4 (170,1, 240,8)	
		Preterm III	78	94,2 (74,7, 118,9)	74	211,5 (167,1, 267,6)	
		Pretermogółem	254	96,5 ^{KS} (86,2, 108,0)	244	193,1 ^{MS} (171,0, 218,1)	
		Term	63	148,6 (126,0, 175,3)	66	303,0 (247,6, 370,9)	

**wyniki z publikacji Omeñaca 2007; preterm - dzieci urodzone przedwcześnie, term - dzieci urodzone w terminie; LBW low birth weight (1,5 kg -2,0 kg), VLBW - very low birth weight (<1,5 kg); *odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami preterm I (<28 tyg.) i preterm III (≥32-≤36 tyg.), *odnotowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami preterm I (<28 tyg.) i preterm II (≥28-<32 tyg.), ^Ap<0,01, ^Bp<0,001

We wszystkich analizowanych badaniach *Omeñaca 2005*, *Omeñaca 2011*, *Vazquez 2008*, *Roures 2020* (dla anty-krztusiec, anty-błonica, anty-tężec) wskaźnik seroprotekcji oraz odpowiedzi na szczepienie (serokonwersji) po cyklu szczepienia pierwotnego był wysoki i zbliżony w obu analizowanych grupach dzieci: zarówno przedwcześnie urodzonych, jak i urodzonych w terminie. Jedynie dla antygenu PRP $\geq 1,0$ IU/ml w badaniu *Vazquez 2008* osiągnięto wyższą seroprotekcję w grupie LBW (80,8%) niż w grupie VLBW (65,4%). Podobnie w badaniu *Roures 2020* po cyklu szczepień pierwotnych osiągnięto statystycznie wyższy ochronny poziom przeciwciał dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$) w grupie dzieci urodzonych w terminie (83,6%) względem przedwcześnie urodzonych ogółem (40,6%) – poziom ten wzrósł po podaniu dawki uzupełniającej do wartości 100% dla dzieci urodzonych w terminie vs 88,1% dla dzieci przedwcześnie urodzonych.

W próbach klinicznych *Omeñaca 2005*, *Vazquez 2008*, *Roures 2020* uzyskano zbliżony wzrost poziomu seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po szczepieniu uzupełniającym w porównaniu do poziomu po szczepieniu pierwotnym dla każdej z analizowanych grup (z wyjątkiem anty-PRP z badania *Roures 2020*).

10.7. Bezpieczeństwo

W analizowanych badaniach poddano ocenie istotne punkty końcowe tj.: zgony, utraty z badania, ciężkie niepożądane zdarzenia niepożądane rozumiane również jako niepożądane odczyny poszczepienne, miejscowe i ogólne niepożądane odczyny poszczepienne. Analiza ITT została spełniona wyłącznie dla punktu końcowego: zgony (*Vazquez 2008*, *Omeñaca 2011*)

10.7.1. Utrata pacjentów z badania

W publikacji *Omeñaca 2007* podano informacje, iż nie odnotowano przypadków rezygnacji z badania z powodu AEs w czasie fazy szczepienia uzupełniającego. W analizowanych badaniach *Omeñaca 2005*, *Omeñaca 2011*, *Vazquez 2008*, *Martinon-Torres 2015*, podano również informacje dotyczące liczby dzieci wraz z powodami, które nie zostały uwzględnione w analizie skuteczności zarówno po fazie szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego (dane na ten temat przedstawiono w Tabeli 119). Ponadto, w publikacji *Omeñaca 2011*, podano informacje o liczbie dzieci, które nie otrzymały szczepienia uzupełniającego oraz w badaniu *Martinon-Torres 2015* dane o dzieciach utraconych pomiędzy cyklem szczepienia pierwotnego, a szczepieniem uzupełniającym. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 129 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badania, *Infanrix hexa* (*Omeñaca 2011*, *Martinon-Torres 2015*)

Badanie	Grupa	Infanrix hexa		GRADE
		N	n (%)	
Zgony raportowane po szczepieniu pierwotnym				
<i>Martinon-Torres 2015</i>	Preterm	100	1 (1,0)*	Niska ¹
	Term	100	3 (3,0)*	
<i>Omeñaca 2011</i> ^{AA}	Preterm I	286	16 (5,6)*	Średnia
	Preterm II			
	Term			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych, ¹wyniki podane na łączną liczbę pacjentów, brak możliwości porównania pomiędzy analizowanymi grupami; ^{AA} *Infanrix hexa* w kodministracji z szczepionką PCV10; preterm-dzieci urodzone przedwcześnie, term-dzieci urodzone w terminie;

W badaniu *Martinon-Torres 2015* odnotowano bardzo niski odsetek dzieci, utraconych pomiędzy cyklem szczepienia pierwotnego, a szczepieniem uzupełniającym (do 3%) w obu analizowanych grupach. Zbliżone wyniki uzyskano w próbie klinicznej *Omeñaca 2011*, gdzie łączny odsetek utrat w czasie fazy szczepienia pierwotnego z obu ocenianych grup wynosił 5,6%.

10.7.2. Zgony

W badaniach (*Omeñaca 2011*, *Vazquez 2008*), analizowano częstość wystąpienia zgonów, które obserwowano podczas cyklu szczepień pierwotnych. Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 130 Analiza profilu bezpieczeństwa: zgony raportowane po szczepieniu pierwotnym, *Infanrix hexa* (*Omeñaca 2011*, *Vazquez 2008*)

Badanie	Grupa	Infanrix hexa		GRADE
		N	n (%)	
Zgony raportowane po szczepieniu pierwotnym				
<i>Vazquez 2008</i>	VLBW	169 ^A	1	Niska ¹
	LBW		1	
<i>Omeñaca 2011</i> ^{AA}	Preterm I	50	1 (20)	Średnia
	Preterm II	87	0 (0,0)	
	Term	149	0 (0,0)	

^Ałączna liczba dzieci włączonych do badania (VLBW+ LBW); ¹wyniki podane na łączną liczbę pacjentów, brak możliwości porównania pomiędzy analizowanymi grupami; ^{AA} *Infanrix hexa* w koadministracji z szczepionką PCV10; preterm-dzieci urodzone przedwcześnie, term-dzieci urodzone w terminie; LBW low birth weight (1,5 kg -2,0 kg). VLBW-very low birth weight (<1,5 kg)

W badaniu *Vazquez 2008* odnotowano 2 zgony po jednym przypadku w każdej z analizowanych grup (LBW i VLBW). W grupie LBW zgon nastąpił po 62 dniach od podania 1 dawki szczepionki, który według badaczy nie był związany z zastosowaną szczepionką. W grupie VLBW odnotowany zgon wystąpił w 2 dobie po podaniu drugiej dawki szczepionki i był najprawdopodobniej związany z zastosowaną interwencją.

W próbie klinicznej *Omeñaca 2011* odnotowano 1 zgon spowodowany udławieniem, który wystąpił 25 dni po podaniu 3 dawki szczepionki. W opinii badaczy zgon nie był związany z zastosowaną szczepionką.

10.7.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W badaniach *Vazquez 2008*, *Omeñaca 2011*, *Omeñaca 2005*, *Martinon-Torres 2015* przedstawiono wyniki dotyczące wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych, tzn. ciężkich odczynów poszczepiennych (SAEs). Autorzy badania przedstawili również związek ocenianych SAEs z zastosowanym szczepieniem. Wyniki przedstawiono zarówno dla fazy szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego.

Tabela 131 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie odczyny poszczepienne (SAEs); *Infanrix hexa* (Vazquez 2008, Omeñaca 2011, Omeñaca 2005, Martinon-Torres 2015)

Badanie	Grupa	Infanrix hexa		GRADE
		N	n (%)	
SAEs po cyklu szczepienia pierwotnego				
Vazquez 2008	VLBW	169	34 (20,1)*	Średnia
	LBW			
Omeñaca 2011 ^{8E}	Preterm I i II	137	18 (9,5)*	Średnia
	Term	149	13 (8,7)*	Średnia
Omeñaca 2005	Preterm	186	16 (b.d.)	Niska ¹
	Term		1 (b.d.)	Niska ¹
Martinon-Torres 2015 ^{8G}	Preterm	100	14* (14,0)	Średnia
	Term	100	5* (5,0)	Średnia
SAEs, które wystąpiły w trakcie szczepienia pierwotnego				
Martinon-Torres 2015 ^{8A}	Preterm	100	8* (8,0)	Średnia
	Term	100	9* (9,0)	Średnia
SAEs po szczepieniu uzupełniającym				
Omeñaca 2005 (publikacja Omeñaca 2007)	Preterm	155	2 (1,3)	Niska ¹
	Term			
Martinon-Torres 2015 ^{8G}	Preterm	99	2** (2,0)	Średnia
	Term	97	1** (1,0)	Średnia
Vazquez 2008	VLBW	63	2 (3,2)*	Średnia
	LBW	61	3 (4,9)*	Średnia

*Obliczone na podstawie dostępnych danych, ⁸Infanrix hexa w koadministracji z szczepionką PCV13 i szczepionką przeciw meningokokom; ^A odnotowano w grupie TERM 1 przypadek biegunki oraz 2 przypadki infekcji układu oddechowego w grupie PRETERM; ^E wyniki na populację ITT; ^F Infanrix hexa w koadministracji z szczepionką PCV10; ^G wyniki podane na łączną liczbę pacjentów, brak możliwości porównania pomiędzy analizowanymi grupami; ^H analizowane 1 msc po szczepieniu pierwotnym lub uzupełniającym; LBW low birth weight (1,5 kg -2,0 kg), VLBW-very low birth weight (<1,5 kg);

W badaniu *Omeñaca 2005* zarówno w czasie fazy szczepienia pierwotnego jak i uzupełniającego raportowanymi SAEs były głównie infekcje (zapalenie oskrzeli, zapalenie ucha i zapalenie błony śluzowej nabłonka komórek wyrostka sutkowatego: szczepienie uzupełniające), które nie były związane z zastosowaną szczepionką.

W próbie klinicznej *Martinon-Torres 2015* częściej odnotowywano SAEs ogółem w grupie dzieci przedwcześnie urodzonych niż w grupie dzieci urodzonych w terminie (odpowiednio 14% i 5%, p= .051). Tylko 1% do 2% dzieci doświadczyło ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych po podaniu dawki uzupełniającej. Odnotowano po 1 przypadku konwulsji w czasie gorączki w obu analizowanych grupach przy czym żadne z nich nie były związane z zastosowanymi szczepionkami. Najczęstszymi obserwowanymi SAEs były infekcje i zakażenia,

które również częściej odnotowywano w grupie preterm (12% vs 5% po szczepieniu pierwotnym i 2,0% vs 0% po szczepieniu uzupełniającym).

W badaniu *Vazquez 2008* u blisko 20% dzieci zaobserwowano przypadki SAEs po podaniu cyklu szczepienia pierwotnego, gdzie najczęściej zgłaszano infekcje. Natomiast zbliżoną niską częstość występowania SAEs po szczepieniu uzupełniającym (niezwiązanych ze szczepionką) odnotowano w pomiędzy analizowanymi grupami (LBW-4,9% vs VLBV-3,2%).

W badaniu *Omeñaca 2011* odnotowano zbliżoną częstość występowania SAEs po cyklu szczepień pierwotnych pomiędzy analizowanymi grupami (preterm vs term). W czasie 5-miesięcznego okresu obserwacji zgłoszono 19 (u 269 dzieci) SAEs niezwiązanych z zastosowanymi szczepionkami (11-preterm i 8-term).

10.7.4. Niespodziewane odczyny poszczepienne

W badaniach *Omeñaca 2011*, *Omeñaca 2005* raportowano niespodziewanie niepożądane odczyny poszczepienne (niespodziewane NOP) podczas szczepienia pierwotnego oraz szczepienia uzupełniającego. Szczegółowe dane zawarto w tabelach poniżej.

Tabela 132 Analiza profilu bezpieczeństwa: niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, *Infanrix hexa* (*Omeñaca 2011*, *Omeñaca 2005*)

Badanie	Grupa	Infanrix hexa		GRADE
		N	n (%) / (95% CI)	
Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne 1 msc po cyklu szczepienia pierwotnego				
<i>Omeñaca 2011</i> ⁵	Preterm I i II	-	12,4% (9,4; 16,1)	Niska ¹
	Term	-	19,0% (15,4; 23,0)	
<i>Omeñaca 2005</i>	Preterm	186	17 [^] (9,1) [*]	Niska ¹
	Term			
Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne 1 msc po cyklu szczepieniu uzupełniającym				
<i>Omeñaca 2005</i> (publikacja <i>Omeñaca 2007</i>)	Preterm	85	14 [*] (16,7)	Średnia
	Term	70	9 [*] (12,9)	

^{*}Obliczone na podstawie dostępnych danych, ¹*Infanrix hexa* w koadministracji z szczepionką PCV10; ⁵wyniki podane na łączną liczbę pacjentów, brak możliwości porównania pomiędzy analizowanymi grupami [^]3 miejscowe NOP w tym: stwardnienie oraz uczucie gorąca w miejscu iniekcji oraz 14 ogólnych NOP; preterm-dzieci urodzone przedwcześnie, term-dzieci urodzone w terminie

W badaniu *Omeñaca 2011* częstość wystąpienia niespodziewanych odczynów poszczepiennych ogółem (niezwiązanych z zastosowanymi szczepionkami) w 30-dniowym okresie *follow-up* była nieznacznie większa w grupie dzieci urodzonych w terminie niż u dzieci urodzonych przedwcześnie (12,4% vs 19,0%). Do najczęściej zgłaszanych NOP uznano infekcje górnych dróg oddechowych. Ponadto, wystąpił również epizod bezdechu, przy czym nie stwierdzono jego związku z przyjętym szczepieniem.

Z kolei w badaniu *Omeñaca 2005* częstość występowania niespodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (3 miejscowe NOP i 14 ogólnych NOP) związanych z zastosowaną szczepionką wynosiła poniżej 10% do których zaliczono: epizody bezdechu, bradykardię, epizody desaturacji. U 12 (92%) dzieci urodzonych <28

tyg. z masą urodzeniową <1000 g wystąpiły epizody sercowo-naczyniowe wraz ze wzrostem temperatury od 37°C do 37°C w okresie 3 dni po immunizacji. W ciągu 30 dni od momentu podania dawki uzupełniającej odnotowano nieznacznie większy odsetek wystąpienia niespodziewanych NOP w grupie preterm niż w grupie term (16,7% vs 12,9%), w tym 2 przypadki NOP w 3. stopniu nasilenia, niezwiązanych z zastosowaną szczepionką.

10.7.5. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę raportowanych miejscowych (spodziewanych) NOP po zastosowaniu szczepionki *Infanrix hexa* u dzieci urodzonych przedwcześnie oraz w terminie (*Omeñaca 2005*).

Tabela 133 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w 4-dniowym okresie obserwacji po podaniu szczepienia pierwotnego, *Infanrix hexa* (*Omeñaca 2005*)

Miejscowe (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne		Preterm [N=281]		Term [N=276]		GRADE
		n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)	
Ból	Ogółem	50 (17,8)	(13,5; 22,8)	49 (17,8)	(13,4; 22,8)	Średnia
	3. stopnia	1 (0,4)	(0,0; 2,0)	2 (0,7)	(0,1; 2,6)	Średnia
Zaczerwienienie	Ogółem	44 (15,7)	11,6; 20,4)	36 (13,0)	(9,3; 17,6)	Średnia
	3. stopnia [^]	3 (1,1)	(0,2; 3,1)	0 (0,0)	(0,0; 1,3)	Średnia
Obrzęk	Ogółem	40 (14,2)	(10,4; 18,9)	35 (12,7)	(9,0; 17,2)	Średnia
	3. stopnia [^]	7 (2,5)	(1,0; 5,1)	4 (1,4)	(0,4; 3,7)	Średnia

N=łączna liczba zgłoszeń (*diary cards*); preterm-dzieci urodzone przedwcześnie, term-dzieci urodzone w terminie; wyniki na populację PP; [^]≥20 mm

Zgłoszono porównywalną częstość występowania miejscowych NOP w czasie do 4 dni od podania szczepienia pierwotnego pomiędzy analizowanymi grupami. W publikacji *Omeñaca 2007* do badania *Omeñaca 2005* opisującej wyniki dla fazy szczepienia uzupełniającego nie przedstawiono szczegółowych wyników dla punktu końcowego jakim są miejscowe NOP. Zamieszczono jedynie informację o braku różnic w częstości ww. niepożądanych odczynów poszczepiennych pomiędzy grupami (preterm vs term).

W badaniu *Vazquez 2008* poddano ocenie częstość występowania spodziewanych miejscowych NOP (ogółem i 3. stopnia nasilenia), które raportowane były w okresie do 4 dni po podaniu szczepionki *Infanrix hexa* w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 134 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu poszczególnych dawek *Infanrix hexa* (Vazquez 2008)

Miejscowe (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne			Vazquez 2008				GRADE	
			N	VLBW %, (95% CI)	N	LBW %, (95% CI)		
Szczepienie pierwotne (3 dawki) oraz szczepienie uzupełniające (1 dawka)								
Ból	1. dawka	ogółem	84	29,8 (20,3; 40,7)	85	51,8 (40,7; 62,7)	Średnia	
		3. stopnia	84	2,4 (0,3; 8,3)	85	11,8 (5,8; 20,6)	Średnia	
	2. dawka	ogółem	84	42,9 (32,1; 54,1)	84	46,4 (35,5; 57,6)	Średnia	
		3. stopnia	84	10,7 (5,0; 19,4)	84	4,8 (1,3; 11,7)	Średnia	
	3. dawka	ogółem	81	34,6 (24,3; 46,0)	84	36,9 (26,6; 48,1)	Średnia	
		3. stopnia	81	2,5 (0,3; 8,6)	84	7,1 (2,7; 14,9)	Średnia	
	uzupełniająca	ogółem	63	44,4 (31,9; 57,5)	61	41,0 (28,6; 54,3)	Średnia	
		3. stopnia	63	6,3 (1,8; 15,5)	61	1,6 (0,0; 8,8)	Średnia	
	Zaczerwienienie	1. dawka	ogółem	84	19,0 (11,3; 29,1)	85	25,9 (17,0; 36,5)	Średnia
			3. stopnia	84	1,2 (0,0; 6,5)	85	1,2 (0,0; 6,4)	Średnia
2. dawka		ogółem	84	33,3 (23,4; 44,5)	84	32,1 (22,4; 43,2)	Średnia	
		3. stopnia	84	6,0 (2,0; 13,3)	84	2,4 (0,3; 8,3)	Średnia	
3. dawka		ogółem	81	30,9 (21,1; 42,1)	84	31,0 (21,3; 42,0)	Średnia	
		3. stopnia	81	3,7 (0,8; 10,4)	84	9,8 (3,7; 20,2)	Średnia	
uzupełniająca		ogółem	63	31,7 (20,6; 44,7)	61	26,2 (15,8; 39,1)	Średnia	
		3. stopnia	63	3,2 (0,4; 11,0)	61	9,8 (3,7; 20,2)	Średnia	
Obrzęk		1. dawka	ogółem	84	26,2 (17,2; 36,9)	85	30,6 (21,0; 41,5)	Średnia
			3. stopnia	84	4,8 (1,3; 11,7)	85	2,4 (0,3; 8,2)	Średnia
	2. dawka	ogółem	84	27,4 (18,2; 38,2)	84	34,5 (24,5; 45,7)	Średnia	
		3. stopnia	84	3,6 (0,7; 10,1)	84	1,2 (0,0; 6,5)	Średnia	
	3. dawka	ogółem	81	27,2 (17,9; 38,2)	84	35,7 (25,6; 46,9)	Średnia	
		3. stopnia	81	4,9 (1,4; 12,2)	84	4,8 (1,3; 11,7)	Średnia	
	uzupełniająca	ogółem	63	25,4 (15,3; 37,9)	61	21,3 (11,9; 33,7)	Średnia	
		3. stopnia	63	3,2 (0,4; 11,0)	61	6,6 (1,8; 15,9)	Średnia	

3 stopień nasilenia bólu definiowany jako płacz dziecka w momencie jego przenoszenia, 3 stopień nasilenia zaczerwienienia i obrzęku definiowany jako zaczerwienienie i obrzęk wielkości >20 mm; LBW - low birth weight (1,5 kg -2,0 kg), VLBW - very low birth weight (<1,5 kg)

Szczepionka *Infanrix hexa* była ogólnie dobrze tolerowana u wcześniaków. Częstość raportowanych miejscowych NOP (ogółem i 3. stopnia nasilenia) była podobna pomiędzy analizowanymi grupami. Wyjątek stanowił ból 3.

stopnia nasilenia powstały po 1 dawce szczepionki, który częściej występował w grupie LBW (51,8%) niż w grupie WLBW (29,8%). Zgłoszono porównywalną częstość występowania miejscowych NOP w 3. stopniu nasilenia ogółem pomiędzy analizowanymi grupami: 10,7% w grupie LBW i 11,8% w grupie VLBW.

W tabelach poniżej przedstawiono miejscowe spodziewane NOP raportowe do 4 dni (*Omeñaca 2011*) lub 7 dni (*Martinon-Torres 2015*) od podania szczepienia pierwotnego (*Omeñaca 2011*, *Martinon-Torres 2015*) lub uzupełniającego (*Martinon-Torres 2015*) szczepionką *Infanrix hexa* w koadministracji z PCV10 (*Omeñaca 2011*) lub PCV13 i szczepionką przeciw meningokokom: *Meningitec* (*Martinon-Torres 2015*).

Tabela 135 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu poszczególnych dawek Infanrix hexa + PCV10 podawanych w schemacie szczepienia pierwotnego (Omeńca 2011)

Miejscowe (spodziewane) NOP			N	Preterm % (95% CI)	N	Term % (95% CI)	GRADE		
Ból	1. dawka	PCV10	ogółem	135	26,7 (19,4; 35,0)	146	35,6 (27,9; 44,0)	Średnia	
			3. stopnia	135	4,4 (1,6; 9,4)	146	3,4 (1,1; 7,8)	Średnia	
		Infanrix hexa	ogółem	135	24,4 (17,5; 32,6)	146	32,9 (25,3; 41,1)	Średnia	
			3. stopnia	135	2,2 (0,5; 6,4)	146	3,4 (1,1; 7,8)	Średnia	
		2. dawka	PCV10	ogółem	133	24,8 (17,7; 33,0)	141	23,4 (16,7; 31,3)	Średnia
				3. stopnia	133	4,5 (1,7; 9,6)	141	0,7 (0,0; 3,9)	Średnia
	Infanrix hexa		ogółem	133	23,3 (16,4; 31,4)	141	26,4 (19,3; 34,5)	Średnia	
			3. stopnia	133	5,3 (2,1; 10,5)	141	0,7 (0,0; 3,9)	Średnia	
	3. dawka	PCV10	ogółem	131	20,6 (14,0; 28,6)	138	26,8 (19,6; 35,0)	Średnia	
			3. stopnia	131	1,5 (0,2; 5,4)	138	1,4 (0,2; 5,1)	Średnia	
		Infanrix hexa	ogółem	131	17,6 (11,5; 25,2)	138	26,8 (19,6; 35,0)	Średnia	
			3. stopnia	131	1,5 (0,2; 5,4)	138	3,6 (1,2; 8,3)	Średnia	
Zaczerwienienie	1. dawka	PCV10	ogółem	135	24,4 (17,5; 32,6)	146	41,1 (33,0; 49,5)	Średnia	
			3. stopnia	135	0,7 (0,0; 4,1)	146	0,0 (0,0; 2,5)	Średnia	
		Infanrix hexa	ogółem	135	22,2 (15,5; 30,2)	146	32,9 (25,3; 41,1)	Średnia	
			3. stopnia	135	0,0 (0,0; 2,7)	146	0,0 (0,0; 2,5)	Średnia	
	2. dawka	PCV10	ogółem	133	25,6 (18,4; 33,8)	141	44,7 (36,3; 53,3)	Średnia	
			3. stopnia	133	0,0 (0,0; 2,7)	141	4,3 (1,6; 9,0)	Średnia	
		Infanrix hexa	ogółem	133	20,3 (13,8; 28,1)	141	45,7 (37,3; 54,3)	Średnia	
			3. stopnia	133	0,0 (0,0; 2,7)	141	1,4 (0,2; 5,1)	Średnia	

Obrzęk	3. dawka	PCV10	ogółem	131	22,1 (15,4; 30,2)	138	39,9 (31,6; 48,5)	Średnia
			3. stopnia	131	1,5 (0,2; 5,4)	138	3,6 (1,2; 8,3)	Średnia
		Infanrix hexa	ogółem	131	20,6 (14,0; 28,6)	138	41,3 (33,0; 50,0)	Średnia
			3. stopnia	131	0,8 (0,0; 4,2)	138	5,1 (2,1; 10,2)	Średnia
	1. dawka	PCV10	ogółem	135	18,5 (12,4; 26,1)	146	41,1 (33,0; 49,5)	Średnia
			3. stopnia	135	0,7 (0,0; 4,1)	146	0,7 (0,0; 3,8)	Średnia
		Infanrix hexa	ogółem	135	14,8 (9,3; 21,9)	146	33,6 (26,0; 41,8)	Średnia
			3. stopnia	135	0,0 (0,0; 2,7)	146	1,4 (0,2; 4,9)	Średnia
	2. dawka	PCV10	ogółem	133	15,0 (9,4; 22,3)	141	36,2 (28,3; 44,7)	Średnia
			3. stopnia	133	0,0 (0,0; 2,7)	141	1,4 (0,2; 5,0)	Średnia
		Infanrix hexa	ogółem	133	15,8 (10,0; 23,1)	141	39,3 (31,1; 47,9)	Średnia
			3. stopnia	133	0,0 (0,0; 2,7)	141	1,4 (0,2; 5,1)	Średnia
3. dawka	PCV10	ogółem	131	14,5 (9,0; 21,7)	138	31,9 (24,2; 40,4)	Średnia	
		3. stopnia	131	0,8 (0,0; 4,2)	138	1,4 (0,2; 5,1)	Średnia	
	Infanrix hexa	ogółem	131	13,7 (8,4; 20,8)	138	36,2 (28,2; 44,8)	Średnia	
		3. stopnia	131	0,8 (0,0; 4,2)	138	3,6 (1,2; 8,3)	Średnia	

3 stopień nasilenia bólu definiowany jako płacz dziecka w momencie jego przenoszenia, 3 stopień nasilenia zaczerwienienia i obrzęku definiowany jako zaczerwienienie i obrzęk wielkości >30 mm

Tabela 136 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu poszczególnych dawek Infanrix hexa + PCV13 i szczepionką przeciw meningokokom podawanych w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego (Martinon-Torres 2015)

Miejscowe (spodziewane) NOP		1. dawka		2. dawka		3. dawka		Uzupełniająca		GRADE
		Preterm n=86-98	Term n=85-99	Preterm n=73-99	Term n=76-96	Preterm n=73-94	Term n=77-95	Preterm n=74-93	Term n=69-92	
Ból/wrażliwość, %	Ogółem	48,9	42,0	48,2	38,6	39,0	28,6	69,8	55,3	Średnia
	Łagodny	46,2	31,8 ¹	43,5	31,0	35,8	26,2	66,3	51,8	Średnia
	Umiarkowany	17,8	16,5	14,3	15,7	9,3	5,1	20,8	11,4	Średnia
	Ciężki	0	0	0	1,3	0	0	2,7	0	Średnia
Zaczerwienienie, %	Ogółem	33,7	29,9	28,0	40,2	32,9	46,0	51,8	49,4	Średnia
	Łagodne	32,2	28,7	28,0	37,8	32,9	46,0	51,8	48,2	Średnia
	Umiarkowane	3,4	4,7	2,7	2,6	1,4	3,8	6,7	10,7	Średnia
	Ciężkie	0	0	0	0	0	0	0	0	Średnia
Obrzęk, %	Ogółem	39,4	29,2	35,7	42,7	30,1	41,2	43,2	35,0	Średnia
	Łagodny	37,4	28,1	33,7	42,7	26,8	41,2	38,8	32,9	Średnia
	Umiarkowany	8,8	8,2	8,0	2,6	5,3	5,1	13,2	9,5	Średnia
	Ciężki	0	0	0	0	0	0	1,4	0	Średnia
Ogółem		66,3	57,6	62,9	60,7	51,7	52,2	75,3	68,2	Średnia

n - liczba dzieci, u których wystąpił NOP; Ból łagodny, przy dotknięciu dziecka delikatnie boli ale dziecko nie płacze; ból umiarkowany jeśli przy dotknięciu dziecka delikatnie boli, ale dziecko zaczyna płakać; Ból ciężki jeśli powoduje ograniczenie ruchu kończyn; obrzęk i zaczerwienienie o charakterze łagodnym od 0,3 do 2,0 cm; obrzęk i zaczerwienienie o charakterze umiarkowanym od 2,3 do 7,0 cm; obrzęk i zaczerwienienie o charakterze ciężkim >7,0 cm; ¹p ≤0,05 (preterm vs term)

W badaniu *Omeñaca 2011* w obu analizowanych grupach odnotowano podobną częstość występowania miejscowych NOP po każdej dawce zastosowanych szczepionek (tj. *Infanrix hexa* i *PCV10*). Zgłaszane incydenty zaczerwienia i obrzęku częściej występowały grupie dzieci urodzonych w terminie niż w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie. Odnotowano niski odsetek wystąpienia miejscowych NOP 3. stopnia nasilenia.

W badaniu *Martinon-Torres 2015* odsetek dzieci, u których wystąpiły miejscowe NOP w ciągu 7 dni po każdym szczepieniu był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami i zmniejszał się po każdej dawce szczepionki. Wyjątek stanowił ból o charakterze łagodnym, który częściej raportowano w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie niż w grupie dzieci urodzonych w terminie ($p < 0,05$). Większość miejscowych NOP miała charakter łagodny lub umiarkowany.

10.7.6. Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne

W badaniu *Omeñaca 2005* przedstawiono liczbę raportowanych ogólnych (spodziewanych) NOP po zastosowaniu szczepionki *Infanrix hexa* u dzieci urodzonych przedwcześnie oraz w terminie.

Tabela 137 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w 4-dniowym okresie obserwacji po podaniu szczepienia pierwotnego, *Infanrix hexa* (*Omeñaca 2005*)

Ogólne (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne		Preterm [N=281]		Term [N=276]		GRADE
		n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)	
Gorączka	Ogółem	40 (14,2)	(10,4; 18,9)	33 (12,0)	(8,4; 16,4)	Średnia
	3. stopnia	0 (0,0)	(0,0; 1,3)	0 (0,0)	(0,0; 1,3)	Średnia
Drażliwość	Ogółem	78 (27,8)	(22,6; 33,4)	48 (17,4)	(13,1; 22,4)	Średnia
	3. stopnia	7 (2,5)	(1,0; 5,1)	0 (0,0)	(0,0; 1,3)	Średnia
Utrata apetytu	Ogółem	49 (17,4)	(13,2; 22,4)	40 (14,5)	(10,6; 19,2)	Średnia
	3. stopnia	1 (0,4)	(0,0; 2,0)	2 (0,7)	(0,1; 2,6)	Średnia
Senność	Ogółem	17 (6,0)	(3,6; 9,5)	53 (19,2)	(14,7; 24,4)	Średnia
	3. stopnia	1 (0,4)	(0,0; 2,0)	2 (0,7)	(0,1; 2,6)	Średnia

N=łączna liczba zgłoszeń (*diary cards*); preterm-dzieci urodzone przedwcześnie, term-dzieci urodzone w terminie; wyniki na populację PP.

Rejestrowano zbliżoną częstość ogólnych NOP w czasie do 4 dni od podania szczepienia pierwotnego pomiędzy grupami. Jedynie senność ogółem występowała częściej w grupie term (19,2%) niż w grupie preterm (6,0%). Natomiast drażliwość ogółem częściej występowała w grupie wcześniaków (27,8%) niż w grupie dzieci urodzonych w terminie (17,4%). Należy podkreślić, iż ogólne NOP 3. stopnia nasilenia występowały bardzo rzadko 0% do 0,7%.

W publikacji *Omeñaca 2007* opisującej wyniki dla fazy szczepienia uzupełniającego nie przedstawiono szczegółowych wyników dla punktu końcowego jakim są ogólne NOP. Zamieszczono jedynie informację o braku różnic w częstości ww. niepożądanych odczynów poszczepiennych pomiędzy grupami (preterm vs term).

W badaniu Vazquez 2008 poddano ocenie częstość występowania spodziewanych ogólnych NOP (ogółem i 3. stopnia nasilenia), które rejestrowano w okresie do 4 dni po podaniu szczepionki Infanrix hexa w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 138 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu poszczególnych dawek Infanrix hexa (Vazquez 2008)

Ogólne (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne		Vazquez 2008				GRADE		
		N	VLBW % (95% CI)	N	LBW % (95% CI)			
Szczepienie pierwotne (3 dawki) oraz szczepienie uzupełniające (1 dawka)								
Gorączka	1. dawka	ogółem	84	8,3 (3,4; 16,4)	85	18,8 (11,2; 28,8)	Średnia	
		3. stopnia	84	1,2 (0,0; 6,5)	85	0,0 (0,0; 4,2)	Średnia	
	2. dawka	ogółem	84	26,2 (17,2; 36,9)	84	21,4 (13,2; 31,7)	Średnia	
		3. stopnia	84	0,0 (0,0; 4,3)	84	0,0 (0,0; 4,3)	Średnia	
	3. dawka	ogółem	81	16,0 (8,8; 25,9)	84	14,3 (7,6; 25,9)	Średnia	
		3. stopnia	81	0,0 (0,0; 4,5)	84	0,0 (0,0; 4,3)	Średnia	
	uzupełniająca	ogółem	63	11,1 (4,6; 21,6)	61	26,2 (15,8–39,1)	Średnia	
		3. stopnia	63	0,0 (0,0–5,7)	61	4,9 (1,0–13,7)	Średnia	
	Drażliwość	1. dawka	ogółem	84	26,2 (17,2; 36,9)	85	51,8 (40,7; 62,7)	Średnia
			3. stopnia	84	2,4 (0,3; 8,3)	85	2,4 (0,3; 8,2)	Średnia
2. dawka		ogółem	84	38,1 (27,7; 49,3)	84	46,4 (35,5; 57,6)	Średnia	
		3. stopnia	84	2,4 (0,3; 8,3)	84	1,2 (0,0; 6,5)	Średnia	
3. dawka		ogółem	81	39,5 (28,8; 51,0)	84	44,0 (33,2; 55,3)	Średnia	
		3. stopnia	81	2,5 (0,3; 8,6)	84	3,6 (0,7; 10,1)	Średnia	
uzupełniająca		ogółem	63	34,9 (23,3; 48,0)	61	41,0 (28,6; 54,3)	Średnia	
		3. stopnia	63	0,0 (0,0; 5,7)	61	3,3 (0,4; 11,3)	Średnia	
Senność		1. dawka	ogółem	84	25,0 (16,2; 35,6)	85	38,8 (28,4; 50,0)	Średnia
			3. stopnia	84	0,0 (0,0; 4,3)	85	0,0 (0,0; 4,2)	Średnia
	2. dawka	ogółem	84	31,0 (21,3; 42,0)	84	39,3 (28,8; 50,5)	Średnia	
		3. stopnia	84	0,0 (0,0; 4,3)	84	0,0 (0,0; 4,3)	Średnia	
	3. dawka	ogółem	81	24,7 (15,8; 35,5)	84	21,4 (13,2; 31,7)	Średnia	
		3. stopnia	81	0,0 (0,0; 4,5)	84	2,4 (0,3; 8,3)	Średnia	
	uzupełniająca	ogółem	63	22,2 (12,7; 34,5)	61	29,5 (18,5; 42,6)	Średnia	
		3. stopnia	63	3,2 (0,4; 11,0)	61	4,9 (1,0; 13,7)	Średnia	

Utrata apetytu	1. dawka	ogółem	84	14,3 (7,6; 23,6)	85	25,9 (17,0; 36,5)	Średnia
		3. stopnia	84	0,0 (0,0; 4,3)	85	0,0 (0,0; 4,2)	Średnia
	2. dawka	ogółem	84	17,9 (10,4; 27,7)	84	15,5 (8,5; 25,0)	Średnia
		3. stopnia	84	0,0 (0,0; 4,3)	84	0,0 (0,0; 4,3)	Średnia
	3. dawka	ogółem	81	18,5 (10,8; 28,7)	84	15,5 (8,5; 25,0)	Średnia
		3. stopnia	81	0,0 (0,0; 4,5)	84	2,4 (0,3; 8,3)	Średnia
	uzupełniająca	ogółem	63	12,7 (5,6; 23,5)	61	14,8 (7,0; 26,2)	Średnia
		3. stopnia	63	0,0 (0,0; 5,7)	61	1,6 (0,0; 8,8)	Średnia

LBW low birth weight (1,5 kg -2,0 kg), VLBW-very low birth weight (<1,5 kg), gorączka ogółem: temp >37,3°C (mierzona w pachwinie), gorączka 3. stopnia .39,0°C (mierzona pod pachą); drażliwość 3. stopnia: nieustanny lub przewlekły płacz; inne 3. stopnia nasilenia: uniemożliwiające codzienną aktywność

Drażliwość była najczęściej zgłaszanym NOP w obu grupach zarówno po szczepieniu pierwotnym jak i uzupełniającym i występowała częściej w grupie LBW niż w grupie VLBW. Zgłoszono 1 przypadek gorączki. > 39,0 ° C w grupie VLBW po podaniu 1 dawki szczepionki oraz u 3 dzieci w tej samej grupie po podaniu dawki uzupełniającej. Inne ogólne NOP 3. stopnia były rzadko zgłaszane (<5%). Większość spodziewanych, ogólnych NOP uznano za związane z zastosowanym szczepieniem. U jednego dziecka z grupy VLBW zaobserwowano obrzęk o średnicy > 50 mm po podaniu dawki uzupełniającej, który zniknął po 1 dniu.

W tabelach poniżej przedstawiono ogólne spodziewane NOP raportowe do 4 dni (*Omeñaca 2011*) lub 7 dni (*Martinon-Torres 2015*) od podania szczepienia pierwotnego (*Omeñaca 2011*, *Martinon-Torres 2015*) lub uzupełniającego (*Martinon-Torres 2015*) szczepionką *Infanrix hexa* w koadministracji z PCV10 (*Omeñaca 2011*) lub PCV13 i szczepionką przeciw meningokokom: *Meningitec* (*Martinon-Torres 2015*).

Tabela 139 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu poszczególnych dawek Infanrix hexa + PCV10 podawanych w schemacie szczepienia pierwotnego (Omeńca 2011)

Ogólne (spodziewane) NOP		N	Preterm % (95% CI)	N	Term % (95% CI)	GRADE	
Gorączka	1. dawka	ogółem	135	30,4 (22,8; 38,9)	146	26,0 (19,1; 33,9)	Średnia
		3. stopnia	135	0,0 (0,0; 2,7)	146	3,4 (1,1; 7,8)	Średnia
	2. dawka	ogółem	133	30,1 (22,4; 38,6)	141	24,1 (17,3; 32,0)	Średnia
		3. stopnia	133	0,0 (0,0; 2,7)	141	0,7 (0,0; 3,9)	Średnia
	3. dawka	ogółem	131	12,2 (7,1; 19,1)	138	18,1 (12,1; 25,6)	Średnia
		3. stopnia	131	0,0 (0,0; 2,8)	138	2,2 (0,5; 6,2)	Średnia
Drażliwość	1. dawka	ogółem	135	39,3 (31,0; 48,0)	146	50,1 (41,6; 58,4)	Średnia
		3. stopnia	135	4,4 (1,6; 9,4)	146	6,2 (2,9; 11,4)	Średnia
	2. dawka	ogółem	133	38,3 (30,1; 47,2)	141	37,6 (29,6; 46,1)	Średnia
		3. stopnia	133	3,0 (0,8; 7,5)	141	1,4 (0,2; 5,0)	Średnia
	3. dawka	ogółem	131	30,5 (22,8; 39,2)	138	31,9 (24,2; 40,4)	Średnia
		3. stopnia	131	2,3 (0,5; 6,5)	138	0,7 (0,0; 4,0)	Średnia
Senność	1. dawka	ogółem	135	32,6 (24,8; 41,2)	146	36,3 (28,5; 44,7)	Średnia
		3. stopnia	135	0,7 (0,0; 4,1)	146	1,4 (0,2; 4,9)	Średnia
	2. dawka	ogółem	133	24,1 (17,1; 32,2)	141	24,1 (17,3; 32,0)	Średnia
		3. stopnia	133	0,8 (0,0; 4,1)	141	0,0 (0,0; 2,6)	Średnia
	3. dawka	ogółem	131	13,7 (8,4; 20,8)	138	15,9 (10,3; 23,1)	Średnia

Utrata apetytu	1. dawka	3. stopnia	131	3,1 (0,8; 7,6)	138	0,7 (0,0; 4,0)	Średnia
		ogółem	135	24,4 (17,5; 32,6)	146	24,7 (17,9; 32,5)	Średnia
	2. dawka	3. stopnia	135	0,0 (0,0; 2,7)	146	0,0 (0,0; 2,5)	Średnia
		ogółem	133	26,3 (19,1; 34,7)	141	16,3 (10,6; 23,5)	Średnia
	3. dawka	3. stopnia	133	1,5 (0,2; 5,3)	141	0,0 (0,0; 2,6)	Średnia
		ogółem	131	19,8 (13,4; 27,7)	138	15,9 (10,3; 23,1)	Średnia
		3. stopnia	131	0,8 (0,0; 4,2)	138	0,0 (0,0; 2,6)	Średnia

≥38°C (ogółem) oraz >40°C (stopień 3); NOP 3. stopnia.: drażliwość; niepołknięty płacik trudny do opanowania; sennaść, która uniemożliwia normalną aktywność; utratę apetytu; nieprzyjmowanie posiłków

Tabela 140 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu poszczególnych dawek Infanrix hexa + PCV13 i szczepionką przeciw meningokokom podawanych w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego (Martinon-Torres 2015)

Ogólne (spodziewane) NOP	1. dawka		2. dawka		3. dawka		Uzupełniająca		GRADE	
	Preterm n=86-98	Term n=85-99	Preterm n=73-99	Term n=76-96	Preterm n=73-94	Term n=77-95	Preterm n=74-93	Term n=69-92		
Gorączka, %	≥38°C	11,6	13,6	27,8	31,6	27,8	30,9	28,8	43,6	Średnia
	38°C do 39°C	10,5	13,6	27,8	30,4	26,9	30,9	27,5	42,9 ¹	Średnia
	39°C do 40°C	1,2	0	0	1,3	1,3	2,6	1,4	4,2	Średnia
	40°C	0	0	0	0	0	0	0	1,4	Średnia
Utrata apetytu, %	Ogółem	60,9	41,6 ¹	61,8	46,4 ¹	48,8	47,6	57,5	60,5	Średnia
	Łagodne	54,9	35,2 ¹	55,7	41,7	36,6	46,4	50,0	56,0	Średnia
	Umiarkowane	20,5	17,2	25,3	19,2	17,6	16,5	25,6	23,3	Średnia

Ogólne (spodziewane) NOP		1. dawka		2. dawka		3. dawka		Uzupełniająca		GRADE
		Preterm n=86-98	Term n=85-99	Preterm n=73-99	Term n=76-96	Preterm n=73-94	Term n=77-95	Preterm n=74-93	Term n=69-92	
	Ciężkie	1,2	0	1,4	0	1,4	1,3	1,3	1,4	Średnia
	Ogółem	67,7	69,5	74,1	64,0	52,3	58,0	57,8	65,1	Średnia
Senność	Łagodny	60,4	61,3	69,9	59,1	48,9	51,7	53,7	59,5	Średnia
	Umiarkowany	29,9	30,7	34,6	29,5	16,9	20,0	18,4	24,3	Średnia
	Ciężki	2,3	2,4	2,7	1,3	1,4	1,3	0	2,9	Średnia
Drażliwość lub bezsenność	Ogółem	84,4	82,5	89,5	77,9 ¹	79,3	81,1	84,4	80,2	Średnia
	Łagodny	77,4	69,5	81,1	71,7	72,2	74,7	74,4	76,4	Średnia
	Umiarkowany	43,5	47,3	64,7	44,2 ¹	33,8	35,6	44,9	45,0	Średnia
	Ciężki	8,1	5,9	17,6	2,6 ¹	6,8	6,4	6,8	4,3	Średnia
	Ogółem**	90,8	90,9	95,9	88,5	87,2	90,5	90,3	89,1	Średnia

n-liczba dzieci, u których wystąpił NOP; ¹p<0,05 (preterm vs term); utrata apetytu (łagodna): utrata apetytu bez zmniejszonego przyjmowania pokarmów; utrata apetytu (umiarkowana): zmniejszenie przyjmowania jedzenia; utrata apetytu (ciężka): nie przyjmowanie pokarmów; zwiększone zapotrzebowanie na sen (łagodny): wydłużone lub przedłużone napady snu, zwiększone zapotrzebowanie na sen (umiarkowane): lekko przytłumiony sen zakłócający codzienną aktywność, zwiększone zapotrzebowanie na sen (ciężkie): upośledzony sen, uniemożliwiający codzienną aktywność, drażliwość lub bezsenność (łagodne): łatwo do uspokojenia, drażliwość lub bezsenność (umiarkowane): dziecko wymaga zwiększone uwagi; drażliwość lub bezsenność (ciężkie): nieustanny płacz, niemożliwość uspokojenia, **≥38°C, utrata apetytu, zapotrzebowanie na sen, drażliwość lub bezsenność

Zarówno w badaniu *Martinon-Torres 2015*, *Omeñaca 2011* częstość zgłaszanych przypadków gorączki powyżej 40°C była sporadyczna. Ponadto, w *Omeñaca 2011* nie zaobserwowano różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania poszczególnych ogólnych NOP. Natomiast w badaniu *Martinon-Torres 2015* istotnie częściej raportowano: utratę apetytu (ogółem oraz o charakterze łagodnym) po 1 dawce, drażliwość lub bezsenność (ogółem, o charakterze łagodnym i ciężkim) po 2 dawce szczepionek w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie niż dzieci urodzonych w terminie ($\geq 0,05$).

10.7.7. Inne zdarzenia niepożądane

W badaniu *Martinon-Torres 2015* poddano ocenie częstość występowania zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u przynajmniej 5% dzieci po podaniu jakiegokolwiek dawki ocenianych szczepionek (*Infanrix hexa*, *PCV13* i szczepionką i przeciw meningokokom). Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 141 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane występujące u przynajmniej 5% dzieci po podaniu poszczególnych dawek (*Infanrix hexa* + *PCV13* i szczepionki przeciw meningokokom) podawanych w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego (*Martinon-Torres 2015*)

AEs > 5% n* (%)	W trakcie szczepienia pierwotnego		Okres pomiędzy szczepieniem pierwotnym, a uzupełniającym		Po szczepieniu uzupełniającym		GRADE
	Preterm N=100	Term N=100	Preterm N=100	Term N=100	Preterm N=100	Term N=100	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	13 (13,0)	4 (4,0) ¹	3 (3,0)	1 (1,0)	2 (2,0)	5 (5,2)	Średnia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	7 (7,0)	7 (7,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	Średnia
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	45 (45,0)	41 (41,0)	14 (14,0)	11 (11,0)	27 (27,3)	22 (21,6)	Średnia
Ostre zapalenie oskrzeli	11 (11,0)	8 (8,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	Średnia
Zapalenie żołądka i jelit	1 (1,0)	6 (6,0)	3 (3,0)	0 (0,0)	3 (3,0)	2 (2,1)	Średnia
Zapalenie nosa i gardła	6 (6,0)	5 (5,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	6 (6,1)	4 (4,1)	Średnia
Zakażenie dolnych dróg oddechowych	8 (8,0)	9 (9,0)	4 (4,0)	0 (0,0)	3 (3,0)	1 (1,0)	Średnia
Zakażenie górnych dróg oddechowych	10 (10,0)	10 (10,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	5 (5,1)	4 (4,1)	Średnia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	7 (7,0)	5 (5,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	Średnia
Ogółem	59 (59,0)	55 (55,0)	18 (18,0)	15 (15,0)	31 (31,3)	37 (36,8)	Średnia

¹ $p < 0,05$ (preterm vs term); * obliczono na podstawie dostępnych danych

Podczas cyklu szczepienia pierwotnego odnotowano zbliżoną częstość występowania AEs ogółem pomiędzy analizowanymi grupami (59% w grupie preterm) oraz (55% w grupie term), $p=0,70$. Najczęściej odnotowywano zakażenia i zarażenia pasożytnicze zarówno po fazie szczepienia pierwotnego jak i uzupełniającego. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe po szczepieniu pierwotnym znacznie częściej raportowano u dzieci urodzonych przedwcześnie w porównaniu do dzieci urodzonych w terminie ($p=0,04$).

Zgodnie z ChPL produktu leczniczego *Infanrix hexa* oraz zidentyfikowanymi badaniami oceniana interwencja ma udowodnioną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa u noworodków urodzonych przedwcześnie, po co najmniej 24. tygodniach ciąży. Natomiast szczepionkę *Hexacima* (zgodnie z ChPL) można stosować dopiero u noworodków urodzonych po co najmniej 28. tygodniach ciąży.

11. OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (EKSPERYMENTALNEJ) SZCZEPIONKI INFANRIX HEXA W KOADMINISTRACJI ZE SZCZEPIONKĄ PRZECIWKO ROTAWIRUSOM (ROTATEQ)

W analizie uwzględniono badania, w których szczepionka Infanrix hexa stosowana była w koadministracji ze szczepionkami przeciwko rotawirusom, zarejestrowanymi i dostępnymi na terenie Polski zarówno u dzieci urodzonych w terminie jak i urodzonych przedwcześnie. Aktualnie w Polsce dostępne są dwie doustne szczepionki przeciwko rotawirusom (RV): Rotarix oraz RotaTeq. W związku z powyższym w niniejszym rozdziale zamieszczono dane dotyczące stosowania szczepionki Infanrix hexa w koadministracji z ww. szczepionkami. W pierwszej kolejności poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności tj. randomizowanych badań klinicznych prowadzonych w schemacie grup równoległych, w których bezpośrednio porównywano: Infanrix hexa + RV vs Infanrix hexa +/- placebo.

11.1. Wyniki wyszukiwania

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 1 wielośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych *Ciarlet 2009* [17], którego celem była ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa stosowania szczepionki 6w1 Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib) podawanej w koadministracji z 5-walentną szczepionką przeciwko rotawirusom RotaTeq (RV5) vs Infanrix hexa + placebo (tj. ta sama szczepionka DTPa-HBV-IPV/Hib podawana bez koadministracji).

Populacja uwzględniona w analizowanej próbie klinicznej to zdrowe dzieci rasy kaukaskiej w wieku 6-12 tygodni.

Schemat szczepienia zastosowany w badaniu był zgodny z dawkowaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla danego preparatu. Szczepienie pierwotne miało miejsce w 2, 3, 4 miesiącu życia (wraz z koadministracją przy użyciu szczepionek RV5).

Zastosowany w badaniu czas obserwacji w przypadku oceny immunogenności wynosi 42 dni (± 3 dni) po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego i 14 dni po każdej iniekcji w przypadku oceny zdarzeń niepożądanych.

11.2. Metodyka badania

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę badania (*Ciarlet 2009*) włączonego do porównania Infanrix hexa + RotaTeq vs Infanrix hexa + PL.

Tabela 142 Metodyka badań (*Ciarlet 2009*) [17]

Parametry	<i>Ciarlet 2009</i>
Nazwa badania	<i>Ciarlet 2009</i>
Identyfikator badania	-
Sponsor	<i>Merck and Co., Inc</i>
Stan upublicznienia /inne źródła	<i>Ciarlet M, He S, Lai S, Petrecz M, Yuan G, Liu GF, Mikviman E, Heaton PM, Panzer F, Rose T, Koller DY, Van Damme P, Schödel F. Concomitant use of the 3-dose oral pentavalent rotavirus vaccine with a 3-dose primary vaccination course of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type b vaccine: immunogenicity and reactogenicity. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2009 Mar;28(3):177-81.</i>

Liczba ośrodków, kraj	26 ośrodków w 3 krajach: Austria, Belgia, Niemcy
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	II A
Randomizacja	TAK: dzieci do analizowanych grup terapeutycznych przypisano w sposób losowy. Pacjenci zostali przydzielili do grupy Infanrix hexa + RotaTeq (N=201) oraz Infanrix hexa + PL (N=202) w stosunku 1:1. Nie przedstawiono metody zastosowanej procedury randomizacji.
Zaślepienie	TAK: zastosowano podwójne maskowanie próby (ang. <i>double-blind</i>). Nie podano opisu zastosowanego zaślepienia.
Ukrycie kodu randomizacji	Nie podano informacji.
Metodyka Testowana hipoteza	<p>I) Testowanie hipotezy <i>non-inferiority</i>: wykazanie, że szczepionka Infanrix hexa + RotaTeq jest nie gorsza niż Infanrix hexa + PL w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej tj. w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji dla antygeny HBs (anty-HBs ≥ 10 mIU/ml) oraz Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ μg/ml) uzyskanego po 42 dniach (± 3 dni) po podaniu trzeciej dawki analizowanych szczepionek (po szczepieniu pierwotnym). Margines nie mniejszej skuteczności w ocenie wskazanych parametrów dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 10% (dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności ma być powyżej -10%).</p> <p>II) Szczepionka RV5 będzie dobrze tolerowana, gdy jest podawana jednocześnie ze szczepionką Infanrix hexa. Różnice ryzyka pomiędzy 2 grupami porównywanych schematów szczepionek, jak również ich dwustronne 95% CI zostały oszacowane dla zdarzeń niepożądanych zgłoszonych u 2% w każdej z grup.</p>
Wielkość próby	Nie podano
Populacja ITT	Nie zachowana
Efekty zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> Wskaźnik seroprotekcji: HBs, Hib, tężec, błonica, polio; Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT) dla antygenów krztuśca, Hib, HBs; Wskaźnik serokonwersji dla antygenów RV5^a; Bezpieczeństwo: zgony, częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, ogólnych zdarzeń niepożądanych, objawów żołądkowo-jelitowych.
Utrata pacjentów	Do badania włączono 403 dzieci. Autorzy badania wskazują, iż z badania utracono jedno dziecko z powodu zdarzeń niepożądanych (ból brzucha) z grupy Infanrix hexa + RotaTeq. Ponadto nie utracono żadnego dziecka z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych.
Ocena wiarygodności JADAD	3/5 pkt.
Cochrane Collaboration	<ul style="list-style-type: none"> Niejasne ryzyko wystąpienia błędu selekcji (niejasne w przypadku utajenia reguły alokacji); Niejasne ryzyko błędu wykonania; Niejasne ryzyko błędu detekcji; Niskie ryzyko wystąpienia błędu utraty; Niskie ryzyko błędu raportowania; Niskie ryzyko wystąpienia innych błędów.

^aNie analizowane w raporcie (nie dotyczy przedmiotu niniejszej analizy);

Włączone do analizy badanie jest opublikowaną, wieloośrodkową (26 ośrodków rozmieszczonych na terenie Austrii, Belgii, Niemiec), randomizowaną próbą kliniczną przeprowadzoną w schemacie grup równoległych (podtyp IIA) zaprojektowaną w metodyce typu *non-inferiority*, czyli umożliwiającą wykazanie, że szczepionka Infanrix hexa + RotaTeq jest nie gorsza, niż Infanrix hexa + PL w odniesieniu do odpowiedzi immunologicznej tj. do współczynnika seroprotekcji dla antygeny HBs (anty-HBs ≥ 10 mIU/ml) oraz Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ μ g/ml) uzyskanego po 42 dniach (± 3 dni) po podaniu trzeciej dawki analizowanych szczepionek (po szczepieniu

pierwotnym). Margines nie mniejszej skuteczności w ocenie wskazanych parametrów dla różnic pomiędzy interwencjami ustalono na poziomie 10% (dolna granica dwustronnego 95% przedziału ufności ma być powyżej -10%).

W analizowanym badaniu *Ciarlet 2009* zastosowano randomizację przeprowadzoną w stosunku 1:1. Nie zostały jednak przedstawione informacje dotyczące zastosowanej metody randomizacji oraz utajenia kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*). Należy mieć zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w ww. badaniach mogą być nieznacznie przeszacowane. Analizowana próba kliniczna (*Ciarlet 2009*) jest badaniem, w którym zastosowano podwójne zaślepienie (*double-blind*). Autorzy nie przedstawili jednak opisu zastosowanego maskowania próby.

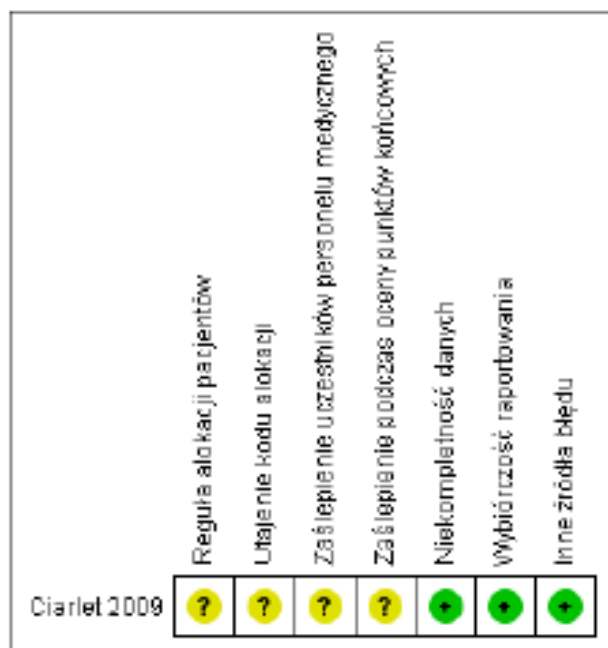
Autorzy badania nie dołączyli opisu kalkulacji próby odpowiedniej dla wykazania różnicy między analizowanymi grupami.

W przypadku oceny immunogenności analiza ITT nie została zachowana. Z kolei w przypadku oceny bezpieczeństwa wyniki przedstawiono na wszystkich poddanych randomizacji pacjentów, a zatem zachowana została analiza ITT. Wyniki dla immunogenności przedstawiono dla populacji PP (ang. *per protocol analysis*), która obejmowała dzieci poddane randomizacji, które ukończyły pełny cykl szczepienia pierwotnego (przyjęły wszystkie zaplanowane dawki szczepionek), wobec których nie stwierdzono odstępstw od protokołu badania oraz dla, których dostępne były analizowane próbki.

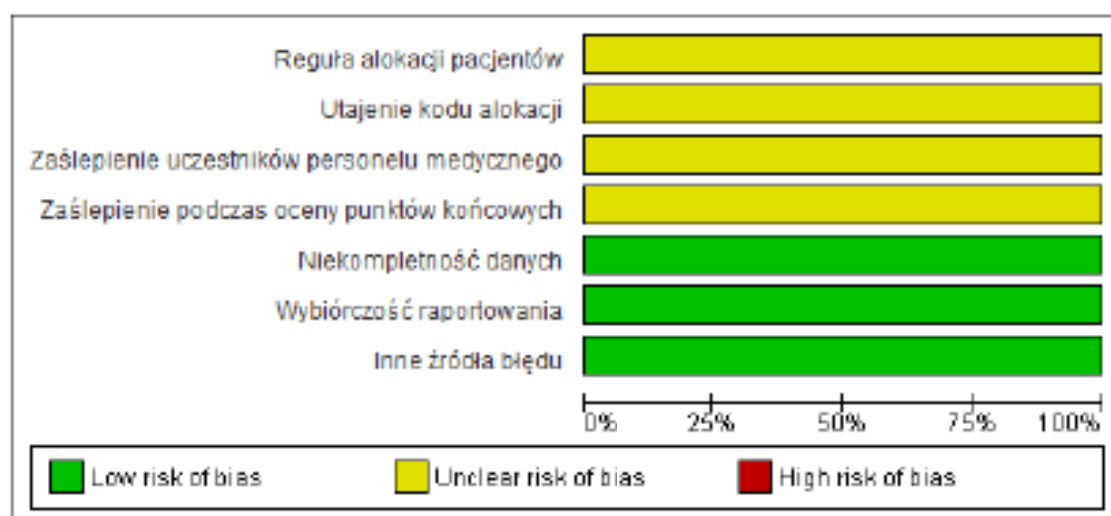
W analizowanym eksperymencie podano szcążkowe informacje na temat utraty dzieci z badania.

Zgodnie z wynikiem oceny wiarygodności, przeprowadzonej zgodnie z wytycznymi AOTMiT w skali Jadad, badanie *Ciarlet 2009* jest wiarygodnym źródłem danych na temat efektywności klinicznej (immunogenności i bezpieczeństwa) ocenianych szczepionek (3 punkty na 5 możliwych – obniżona punktacja wyłącznie z powodu braku opisów: randomizacji oraz podwójnego maskowania próby).

Na poniższych wykresach przedstawiona została dodatkowa analiza wiarygodności włączonego badania podstawie kryteriów przedstawionych w *Cochrane Handbook 2011*.



Wykres 46 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (*Ciarlet 2009*)



Wykres 47 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Ciarlet 2009)

Potencjalnym źródłem błędów (ang. *performance bias*) opisywanego badania jest brak opisów dotyczących: randomizacji oraz podwójnego zaślepienia. Za potencjalne źródło wypaczeń uznano także brak informacji o utajeniu kodu alokacji.

11.3. Populacja

W tabeli poniżej zaprezentowano kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badania *Ciarlet 2009* porównującego szczepionki *Infanrix hexa* + *RotaTeq* vs *Infanrix hexa* + PL. Prezentowane dane dotyczą fazy szczepienia pierwotnego (badanie nie obejmowało szczepienia uzupełniającego).

Tabela 143 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania (Ciarlet 2009)

Ciarlet 2009	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Zdrowe dzieci od 6 do 12 tygodnia życia; Pisemna zgoda od rodziców lub prawnych opiekunów dzieci.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Wrodzone zaburzenia jamy brzusznej (ang. <i>abdominal disorders</i>), wglębienia lub zaburzenie immunologiczne w historii choroby; Dzieci urodzone przez matki HBsAg (+); Przyjęcie wcześniejszego szczepienia przeciwko rotawirusom, błonicy, krztuścowi, tężcowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, zakażeniom wirusem polio, <i>Haemophilus influenzae</i> typ b.

Przed rozpoczęciem badania klinicznego od rodziców lub opiekunów dzieci uzyskano pisemną zgodę na udział ich dzieci w badaniu.

Tabela 144 Charakterystyki wyjściowe dzieci włączonych do badania (Ciarlet 2009)

Parametr		Infanrix hexa + RotaTeq	Infanrix hexa + PL
Liczba dzieci, N		201	202
Płeć, n (%)	Męska	97 (48,3)	100 (49,5)
	Żeńska	104 (51,7)	102 (50,5)
Średni wiek dzieci w tygodniach, SD		8,9 (1,66)	8,7 (1,68)
Mediana wieku w tygodniach, zakres		9 (5-17)	9 (6-12)
Rasa, n (%)	Biała	186 (92,5)	187 (92,6)
	Czarna	10 (5,0)	11 (5,4)
	Azjatycka	4 (2,0)	2 (1,0)
	Mieszana	1 (0,5)	2 (1,0)
Kraj, n (%)*	Niemcy	132	135
	Belgia	53	52
	Austria	16	15

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Autorzy badania wskazują, iż nie odnotowano istotnych klinicznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w zakresie analizowanych cech demograficznych.

11.4. Interwencja

Opis ocenianej interwencji we włączonym badaniu Ciarlet 2009 przedstawiono w tabeli poniżej. Opis składu szczepionek (Infanrix hexa oraz RotaTeq) zamieszczono w załączniku 20.5 (Tabela 252).

Tabela 145 Charakterystyka interwencji (Ciarlet 2009)

Interwencja		Dawkowanie (czas podawania)	Okres obserwacji
Szczepienie pierwotne			
Infanrix hexa + RotaTeq	Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib); GlaxoSmithKline Biologicals [^] ; Sposób podania: iniekcja domięśniowa (każda dawka ma 0,5 ml).	3 dawki (2, 3, 4 msc życia)	42 dni (±3 dni) po przyjęciu ostatniej dawki szczepienia pierwotnego (immunogenność)
	RotaTeq (RV5); Merck & Co.); Sposób podania: doustnie (każda dawka ma 2 ml)	3 dawki (2, 3, 4 msc życia)	
Infanrix hexa + PL	Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib); GlaxoSmithKline Biologicals [^] ; Sposób podania: iniekcja domięśniowa (każda dawka ma 0,5 ml).	3 dawki (2, 3, 4 msc życia)	
	Placebo (PL)	3 dawki (2, 3, 4 msc życia)	

W analizowanym badaniu przedstawiono bezpośrednie porównanie szczepionki 6w1 Infanrix hexa podawanej w koadministracji ze szczepionką przeciwko rotawirusom (tj. 5-walentną RotaTeq) ze szczepionką Infanrix hexa + PL (tj. bez koadministracji). W badaniach zastosowano odpowiedni schemat szczepienia pierwotnego zgodny z ChPL dla Infanrix hexa oraz RotaTeq. Szczepionki przyjmowano w 4-6 tygodniowych odstępach czasu. W ramach fazy szczepienia pierwotnego szczepionka Infanrix hexa była podawana w postaci domięśniowych iniekcji w 2., 3. oraz 4. miesiącu życia. W tym czasie dzieci otrzymywały doustną szczepionkę przeciwko rotawirusom.

11.5. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych, które przedstawiono w badaniu *Ciarlet 2009*, gdzie bezpośrednio porównywano szczepionkę Infanrix hexa + RotaTeq z Infanrix hexa + placebo.

Tabela 146 Charakterystyka punktów końcowych (*Ciarlet 2009*)

Parametr	<i>Ciarlet 2009</i>	Sposób przedstawienia wyników
Skuteczność kliniczna (immunogenność)		
Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji	<p>Szczepienie pierwotne:</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetki dzieci, u których uzyskano wskaźnik seroprotekcji lub serokonwersji w okresie 42 dni (± 3 dni) po szczepieniu pierwotnym (szczepienie w 2, 3, 4 msc życia) szczepionką Infanrix hexa i RotaTeq (Infanrix hexa + RotaTeq vs Infanrix hexa + placebo). <p>Seroprotekcję, czyli wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał zdefiniowano jako stężenie przeciwciał:</p> <ul style="list-style-type: none"> anty-HBs (≥ 10 mIU/ml), anty-PRP ($\geq 0,15$ μg/ml), anty-błonica ($\geq 0,01$ IU/ml), anty-T ($\geq 0,01$ IU/ml), anty-polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie $\geq 1:8$). <p>Serokonwersję określano co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT, anty-FHA oraz anty-PRN (EU/ml) po zaszczepieniu pierwotnym.</p> <p>Ponadto, w badaniu oceniono immunogenność szczepionek przeciw rotawirusom. Oceniono wskaźnik serokonwersji tj. uzyskanie co najmniej 4-krotnego wzrostu miana przeciwciał anty-G1, G2, G3, G4 i P1A po 42 dniach od podanie wszystkich dawek planowanych szczepień.^{^^}</p>	Liczby [^] i odsetki (95% CI), RR (95% CI) [^]
Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMT/GMC)	<p>Szczepienie pierwotne; (3 dawki)</p> <ul style="list-style-type: none"> Średnie geometryczna miana przeciwciał (GMC) dla antygenów Hib, HBs oraz krztuśca w okresie 42 dni po szczepieniu pierwotnym szczepionką Infanrix hexa i RotaTeq lub samą Infanrix hexa. 	Średnia geometryczna (95% CI)
Reaktogenność oraz bezpieczeństwo		
Zgony, wglębienie	Liczby pacjentów, u których odnotowano wystąpienie w czasie trwania badania zgonów oraz wglębienia.	Opisowo
Utraty dzieci z badania	Częstość występowania utrat pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich. Wyniki podawano jako liczby pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	Liczby i odsetki [^]
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Liczby dzieci, u których w całym okresie trwania badania wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane wraz z określeniem związku z zastosowanym szczepieniem (przez badaczy).	Liczby i odsetki [^] , RR (95% CI) [^]
Zdarzenia niepożądane ogółem	Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane ogółem. AEs były rejestrowane (w dzienniczkach) przez rodziców/opiekunów w okresie 14 dni po każdym szczepieniu.	Liczby i odsetki, RR (95% CI) [^]

Parametr	<i>Ciarlet 2009</i>	Sposób przedstawienia wyników
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania	Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania: biegunka, gorączka ($\geq 38,1^{\circ}\text{C}$), drażliwość, wymioty. Podano również częstość wystąpienia gorączki po każdej dawce szczepionki. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania były raportowane przez rodziców/prawnych opiekunów w okresie do 7 dni po każdym szczepieniu. Temperatura niemowlęcia była mierzona o tym samym czasie każdego dnia, rozpoczynając 4-6 godzin po iniekcji. Notowana była także liczba wymiotów, biegunki, czy zmiany zachowania (tj. drażliwości).	Liczby i odsetki, RR (95% CI) [^]
Ogólne zdarzenia niepożądane	Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ogólne zdarzenia niepożądane: płacz, niepokój, zapalenie spojówek, wysypka. W przypadku wysypki określono związek z zastosowaną szczepionką. Okres obserwacji ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych wynosił do 14 dni po każdym szczepieniu.	Liczby i odsetki, RR (95% CI) [^]
Objawy żołądkowo-jelitowe	Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły objawy żołądkowo-jelitowe: ból brzucha, zapalenie jelit. Okres obserwacji ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych wynosił do 14 dni po każdym szczepieniu.	Liczby i odsetki, RR (95% CI) [^]

[^]Obliczone na podstawie dostępnych danych przez autorów niniejszej analizy; ^{^^}Parametry nie będące przedmiotem raportu, a zatem nie uwzględnione w niniejszej analizie

W ocenie skuteczności klinicznej włączonych badań oceniono takie punkty końcowe jak: wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji oraz średnią geometryczną miana przeciwciał (GMT). Zarówno seroprotekcja jak i średnia geometryczna miana (GMT) swoistych przeciwciał w surowicy znajdują się wśród surogatów, właściwych do oceny w badaniach klinicznych z użyciem szczepionek, wymienianych przez ekspertów EMA.

Analiza bezpieczeństwa zawiera ocenę takich punktów końcowych jak: zgony, ciężkie zdarzenia niepożądane, utraty dzieci z badania, zdarzenia niepożądane (ogółem, szczególnego zainteresowania, ogólne, żołądkowo-jelitowe). W przypadku wysypki oraz SAEs określono związek przyczynowy z analizowaną szczepionką.

Zastosowany w badaniach czas obserwacji wydaje się być słuszny i wystarczający do przedstawienia immunogenności (42 dni po przyjęciu ostatniej dawki szczepienia) oraz profilu bezpieczeństwa (7-14 dni lub cały czas trwania badania).

11.6. Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną w badaniu *Ciarlet 2009* oceniano na podstawie przeprowadzonych badań serologicznych. W ocenie szczepienia pierwotnego próbki krwi (3 ml) pobierano od dzieci przed pierwszą dawką szczepienia i 42 dni (± 3 dni) po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia (po immunizacji) celem oceny porównywanych szczepionek (*Infanrix hexa* + RV5 vs *Infanrix hexa* + PL).

Próbki krwi były przetwarzane natychmiast po pobraniu, a próbki surowicy do czasu analizy były przechowywane w temperaturze od -20°C do -70°C . Wszystkie próbki surowicy do testów były wysłane do Stanów Zjednoczonych (próbki do transportu były przechowywane w suchym lodzie).

Tabela poniżej zawiera poziomy analizowanych przeciwciał zapewniających seroprotekcję (ang. *cut-off*) wraz z podaniem testu służącego do jego oceny.

Tabela 147 Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/serokonwersję (*Ciarlet 2009*)

Rodzaj przeciwciał		<i>Ciarlet 2009</i>
anty-błonica	Metoda oceny	Test immunoenzymatyczny (ELISA)
	Poziom przeciwciał	▪ $\geq 0,01$ IU/ml
	Status serologiczny	seroprotekcja
anty-PRP	Metoda oceny	Test radioimmunologiczny (RIA)
	Poziom przeciwciał	▪ $\geq 0,15$ μ g/ml
	Status serologiczny	seroprotekcja
anty-HBs	Metoda oceny	Test immunoenzymatyczny (ELISA)
	Poziom przeciwciał	▪ ≥ 10 mIU/ml
	Status serologiczny	seroprotekcja
anty-tężec	Metoda oceny	Test immunoenzymatyczny (ELISA)
	Poziom przeciwciał	▪ $\geq 0,01$ IU/ml
	Status serologiczny	seroprotekcja
anty-polio typ 1, 2, 3	Metoda oceny	Test neutralizacji
	Poziom przeciwciał	▪ rozcieńczenie $\geq 1:8$ (≥ 8 1/dil)
	Status serologiczny	seroprotekcja
anty-krztusiec (anty-FHA, anty-PRN, anty-PT)	Metoda oceny	Testy immunoenzymatyczne (ELISA)
	Poziom przeciwciał	▪ 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał po szczepieniu
	Status serologiczny	serokonwersja
anty-RV (anty-G1, G2, G3, G4, P1A)	Metoda oceny	Test immunoenzymatyczny (ELISA)
	Poziom przeciwciał	▪ 3-krotny wzrost stężenia przeciwciał po szczepieniu
	Status serologiczny	serokonwersja

Wyniki dotyczące szczepienia pierwotnego przedstawiono dla populacji *per-protocol*, która obejmowała dzieci poddane randomizacji, które ukończyły pełny cykl szczepienia pierwotnego (przyjęły wszystkie zaplanowane dawki szczepionek), wobec których nie stwierdzono odstępstw od protokołu badania oraz dla, których dostępne były analizowane próbki. W ocenie immunogenności nie została zachowana analiza ITT.

11.6.1. Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji)

W badaniu *Ciarlet 2009* przedstawiono dane dotyczące częstości wystąpienia wskaźnika seroprotekcji w okresie obserwacji wynoszącej 42 dni (± 3 dni) po pełnym cyklu szczepienia pierwotnego (tj. po ostatniej dawce).

We włączonym badaniu analizowano seroprotekcję (wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał) zdefiniowaną jako stężenie przeciwciał:

- anty-HBs ≥ 10 mIU/ml;
- anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$;
- anty-błonica $\geq 0,01$ IU/ml;
- anty-T $\geq 0,01$ IU/ml;
- anty-polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie $\geq 1:8$);

Zgodnie ze statystyką raportu przedstawioną w metodyce niniejszego dokumentu (rozdział 2.7) w przypadku, gdy zdarzenia w jednej z porównywanych grup wystąpiło u wszystkich pacjentów (lub nie wystąpiło wcale) obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. *Peto odds ratio*) oraz nie liczone pozostałych parametrów EBM. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli

Tabela 148 Analiza skuteczności klinicznej: wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji 42 dni (± 3 dni) po pełnym cyklu szczepienia pierwotnego (Ciarlet 2009)

Punkt końcowy (rodzaj przeciwciał)	Infanrix hexa + RotaTeq		Infanrix hexa + Placebo		RB/OR \pm (95% CI)	RD (95% C)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE	
	N/n* (%)	(95% CI)	N/n* (%)	(95% CI)					
Wskaźnik seroprotekcji 42 dni po cyklu szczepienia pierwotnego									
anty-HBs	≥ 10 mIU/ml	184/180 (97,8)	(94,5; 99,4)	184/180 (97,8)	(94,5; 99,4)	1,00 (0,97; 1,03)	-	-	Wysoka
anty-błonica	$\geq 0,01$ IU/ml	73/73 (100,0)	-	100/99 (99,0)	-	5,64 (0,11; 298,44) \pm	-	-	Wysoka
anty-tężec	$\geq 0,01$ IU/ml	72/72 (100,0)	-	101/101 (100)	-	-	-	-	Wysoka
anty-polio	typ 1 ($\geq 1:8$)	95/95 (100,0)	-	68/67 (98,5)	-	10,99 (0,21; 585,17) \pm	-	-	Wysoka
	typ 2 ($\geq 1:8$)	95/89 (93,7)	-	68/63 (92,6)	-	1,00 (0,92; 1,09)	-	-	Wysoka
	typ 3 ($\geq 1:8$)	95/92 (96,8)	-	68/66 (97,1)	-	1,00 (0,94; 1,05)	-	-	Wysoka
anty-PRP	$\geq 0,15$ μ g/ml	185/169 (91,4)	(86,3; 95,0)	184/175 (95,1)	(90,9; 97,7)	0,96 (0,91; 1,01)	-	-	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; \pm W sytuacji, gdy w jednej z porównywanych grup, zdarzenie wystąpiło u wszystkich pacjentów (100%), obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. Peto odds ratio)

Wskaźnik seroprotekcji dla analizowanych antygenów w obu porównywanych grupach osiągnął wysoki poziom.

W obu analizowanych grupach, po pełnym cyklu szczepienia pierwotnego uzyskano całkowity ochronny poziom (100%) jedynie dla antygenów tężca ($\geq 0,01$ IU/ml). Ponadto pełny ochronny poziom antygenów w grupie dzieci otrzymujących ocenianą szczepionkę wraz z koadministracją RV5 uzyskano także dla antygenów błonicy ($\geq 0,01$ IU/ml) oraz polio typ 1. W przypadku pozostałych antygenów wskaźnik seroprotekcji wynosił powyżej 90%. W przypadku wszystkich analizowanych powyżej parametrów nie uzyskano istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Zgodnie z założeniami autorów badania hipoteza *non-inferiority* została spełniona dla zakładanych antygenów (tj. anty-HBs $\geq 0,10$ mIU/ml oraz anty-PRP $\geq 0,15$ μ g/ml), gdyż górna granica przedziału ufności nie została przekroczona (nie jest większa niż wielkość *margin* wynosząca 10%). A zatem, szczepionka *Infanrix hexa* podawana łącznie ze szczepionką *RotaTeq* jest nie gorsza, niż sama szczepionka *Infanrix hexa* w odniesieniu do współczynnika seroprotekcji dla antygenów HBs oraz Hib (anty-PRP) uzyskanego 42 dni po podaniu trzech dawek analizowanych szczepionek (tj. po szczepieniu pierwotnym).

11.6.2. Średnia geometryczna miana przeciwciał (GMT)

Dane z włączonego badania (*Ciarlet 2009*) dotyczące oceny średniego geometrycznego miana przeciwciał (GMT) zostały zamieszczone w poniższej tabeli. Wyniki przedstawiono w okresie obserwacji wynoszącym 42 dni (± 3 dni) po przyjęciu trzeciej dawki (tj. ostatniej) dawki szczepionki dla populacji PP. Miara rozrzutu analizowanych parametrów wyrażono w postaci 95% przedziału ufności. Należy zauważyć, że wyniki prezentowanego badania dotyczą jedynie szczepienia pierwotnego.

Tabela 149 Średnia geometryczna miana przeciwciał skierowanych przeciw antygenom szczepionki *Infanrix hexa* (*Ciarlet 2008*)

Punkt końcowy (rodzaj przeciwciał)	Średnia geometryczna (95% CI)		GRADE	
	<i>Infanrix hexa</i> + <i>RotaTeq</i>	<i>Infanrix hexa</i> + PL		
anty-HBs, mIU/ml	1,3 (1,1; 1,6) dla N=185	1,4 (1,2; 1,7) dla N=184	Wysoka	
anty-krztusiec, EU/ml	anty-PT	74,0 (-) dla N=177	78,8 (-) dla N=176	Wysoka
	anty-FHA	109,6 (-) dla N=177	108,2 (-) dla N=177	Wysoka
	anty-PRN	28,0 (-) dla N=177	28,3 (-) dla N=176	Wysoka
anty-PRP, μ g/ml	227,8 (189,2; 274,2) dla N=184	261,0 (219,3; 310,7) dla N=184	Wysoka	

GMT: średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. *geometric mean titer*)

Autorzy badania *Ciarlet 2009* wskazują, że średnia geometryczna miana przeciwciał dla antygenów HBs, krztuśca oraz Hib są statystycznie podobne w obu porównywanych grupach. A zatem, dołączenie szczepionki *RotaTeq* do szczepionki *Infanrix hexa* nie wpływa na uzyskanie przez dzieci zakładanej odpowiedzi immunologicznej.

11.7. Bezpieczeństwo

We włączonym, randomizowanym badaniu klinicznym *Ciarlet 2009*, w którym szczepionkę 6w1 *Infanrix hexa* podawaną w koadministracji z 5-walentną szczepionką przeciwko rotawirusom *RotaTeq* bezpośrednio

porównywano z samą szczepionką *Infanrix hexa* (podawaną z placebo), analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- Zgony;
- Utraty dzieci z powodu zdarzeń niepożądanych;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAEs);
- Zdarzenia niepożądane ogółem (AEs);
- Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (biegunka, wymioty, gorączka, drażliwość);
- Ogólne zdarzenia niepożądane (tj. niepożądane odczyny poszczepienne): płacz, niepokój, zapalenie spojówek, wysypka;
- Objawy ze strony układu żołądkowo-jelitowego (ból brzucha, zapalenie jelit).

W przypadku oceny SAEs oraz wysypki określono związek przyczynowy z analizowaną szczepionką. Dla analizowanych zdarzeń niepożądanych określono zakresy czasowe, w których zostały raportowane:

- Zdarzenia niepożądane ogółem: 14 dni po iniekcji;
- Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania: 7 dni po iniekcji;
- Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne: od rozpoczęcia do zakończenia badania.

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, a zatem zachowana została analiza ITT.

11.7.1. Zgony

W czasie trwania badania *Ciarlet 2009* nie odnotowano wystąpienia przypadków zgonów w analizowanej populacji dzieci.

11.7.2. Utrata pacjentów z badania

Autorzy eksperymentu *Ciarlet 2009* wskazali jedynie, że w analizowanym okresie obserwacji nie zaobserwowano utraty dzieci z badania z powodu ciężkich zdarzeń niepożądanych. Należy jednak zauważyć, że w grupie *Infanrix hexa+RV5* jedno dziecko utracono z badania z powodu bólu brzucha.

11.7.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W badaniu *Ciarlet 2009* przedstawiono wyniki dotyczące wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAEs). Autorzy badania przedstawili również związek ocenianych SAEs z zastosowanym szczepieniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym wglębienie) zostały udokumentowane od rozpoczęcia badania do jego ukończenia.

Tabela 150 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); Infanrix hexa + RV5 vs Infanrix hexa + PL (Ciarlet 2009)

Badanie	Punkt końcowy	N/n (%*)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
		Infanrix hexa+RV5	Infanrix hexa + PL				
Ciarlet 2009	SAEs	201/3 (1,5)	202/6 (3,0)	0,50 (0,13; 1,98)	-	-	Wysoka
	Wgłobienie	201/0 (0,0)	202/0 (0,0)	-	-	-	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Obliczone ryzyko względne wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosi 0,50 (95% CI: 0,13; 1,98) i nie wykazuje znamienności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami.

W czasie trwania badania ciężkie odczyny poszczepienne zaobserwowano u 3 dzieci otrzymujących ocenianą szczepionkę podawaną łącznie z koadministracją RV5 (3 SAEs: uraz głowy, wstrząśnienie mózgu, przypadkowe przedawkowanie) oraz u 6 dzieci z grupy Infanrix hexa + PL (12 SAEs: po jednym ciężkim zdarzeniu niepożądanym w postaci wymiotów odmienniczkowego zapalenia nerek, przypadkowego przedawkowania, objawów brzusznych, płaczu, niepokoju, wstrząsu mózgu, zapalenie żołądka i jelit, salmonelli, odwodnienia, zapalenia jelit oraz 2 przypadki gorączki).

Wszystkie zaobserwowane ciężkie zdarzenia niepożądane nie były uznane za związane z zastosowanym w czasie trwania badania szczepieniem.

Dodatkowo, autorzy badania wskazują, iż w czasie jego trwania nie odnotowano przypadków wgłobienia (ang. *intussusception*) tzn. patologicznego stanu, w którym część jelita cienkiego wsuwa się teleskopowo w inną część jelita.

11.7.4. Zdarzenia niepożądane ogółem

W włączonym badaniu Ciarlet 2009 analizowano częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem (ang. *adverse events*) rejestrowanych przez rodziców/opiekunów w okresie 14 dni po każdym szczepieniu.

Tabela 151 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane ogółem (AEs); Infanrix hexa + RV5 vs Infanrix hexa + PL (Ciarlet 2009)

Badanie	Okres obserwacji	N/n (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT (95% CI)	GRADE
		Infanrix hexa+RV5	Infanrix hexa + PL				
Zdarzenia niepożądane ogółem[^]							
Ciarlet 2009	14 dni po szczepieniu	201/168 (83,6)	266/169 (83,7)	0,99 (0,59; 1,68)	-	-	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; [^]Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane (tj. 1 i więcej)

W obu grupach odnotowano zbliżoną częstość wystąpienia zdarzeń niepożądanych (tj. niepożądanych odczynów poszczepiennych) wynoszącą prawie 84%. Odsetek niemowląt, u których obserwowano zdarzenia niepożądane był statystycznie podobny pomiędzy poszczególnymi dawkami analizowanego szczepienia pierwotnego.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia omawianego punktu końcowego wynosi 0,99 (95% CI: 0,59; 1,68) i nie wykazuje znamienności statystycznej pomiędzy grupą otrzymującą i nie otrzymującą koadministrację szczepionką RV5 (*Infanrix hexa* + RV5 vs *Infanrix hexa* + PL).

11.7.5. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania

W badaniu *Ciarlet 2009* raportowano zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania raportowanych przez rodziców/prawnych opiekunów w okresie do 7 dni po każdym szczepieniu. Szczegółowe dane zawarto w tabelach poniżej.

Tabela 152 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania; *Infanrix hexa* + RV5 vs *Infanrix hexa* + PL (*Ciarlet 2009*)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	N/n (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
		<i>Infanrix hexa</i> +RV5	<i>Infanrix hexa</i> + PL				
Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania							
Biegunka	do 7 dni po szczepieniu	201/57 (28,4)	202/65 (32,2)	0,88 (0,65; 1,19)	-	-	Wysoka
Gorączka (≥38,1°C)		201/106 (52,7)	202/115 (56,9)	0,93 (0,78; 1,11)	-	-	Wysoka
Drażliwość		201/7 (3,5)	202/4 (2,0)	1,76 (0,52; 5,91)	-	-	Wysoka
Wymioty		201/62 (30,8)	202/49 (24,3)	1,27 (0,92; 1,75)	-	-	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Wszystkie analizowane zdarzenia niepożądane obserwowano u zbliżonego odsetka dzieci w obu analizowanych grupach. Najczęściej odnotowanym zdarzeniem niepożądany specjalnego zainteresowania była gorączka (≥38,1°C), występująca u ponad połowy dzieci (*Infanrix hexa*+RV5: 52,7% vs *Infanrix hexa* + PL: 56,9%). Biegunka i wymioty wystąpiły u około 1/3 dzieci, z kolei drażliwość u znikomego odsetka wynoszącego ≤3,5%.

Obliczone ryzyka względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (biegunki, gorączki, drażliwości, wymiotów) nie wykazują istotności statystycznej pomiędzy grupą z koadministracją RV5 oraz bez niej.

Autorzy badania przedstawili również szczegółowe dane dotyczące wystąpienia gorączki po każdej dawce analizowanych szczepionek. Dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 153 Analiza profilu bezpieczeństwa: gorączka po I, II, III dawce szczepionki; Infanrix hexa + RV5 vs Infanrix hexa + PL (Ciarlet 2009)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	N/n* (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
		Infanrix hexa+RV5	Infanrix hexa + PL				
Gorączka							
Po pierwszym szczepieniu	do 7 dni po szczepieniu	201/54 (27,0)	202/55 (27,0)	0,99 (0,72; 1,36)	-	-	Wysoka
Po drugim szczepieniu		201/59 (29,0)	202/74 (37,0)	0,80 (0,61; 1,06)	-	-	Wysoka
Po trzecim szczepieniu		201/59 (29,0)	202/54 (27,0)	1,10 (0,80; 1,50)	-	-	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

W obu analizowanych grupach po pierwszym szczepieniu gorączka wystąpiła u 27% badanych. W grupie dzieci przyjmujących jednocześnie Infanrix hexa i RV5, zarówno po drugim i trzecim szczepieniu gorączka miała miejsce u 29% pacjentów. Natomiast w grupie dzieci nieotrzymujących szczepienia przeciwko rotawirusom, gorączkę odnotowano u 37% i 27% niemowląt odpowiednio po drugim i trzecim szczepieniu.

Pomiędzy porównywanymi grupami terapeutycznymi nie odnotowano znamienności statystycznej w ocenie obliczonych parametrów EBM (ryzyka względnego), wskazując na zbliżony profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji ze szczepionką przeciwko rotawirusom (RotaTeq) lub bez koadministracji.

11.7.6. Ogólne zdarzenia niepożądane

Poniższa tabela prezentuje dane dotyczące wystąpienia ogólnych zdarzeń niepożądanych (ang. *general adverse events*) raportowanych w badaniu Ciarlet 2009. Okres obserwacji ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych wynosił do 14 dni po każdym szczepieniu.

Tabela 154 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne zdarzenia niepożądane (ogólne NOP); Infanrix hexa + RV5 vs Infanrix hexa + PL (Ciarlet 2009)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	N/n (%)		RR /OR± (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
		Infanrix hexa+RV5	Infanrix hexa + PL				
Ogólne zdarzenia niepożądane (ogólne NOP)							
Płacz	do 14 dni po szczepieniu	201/6 (3,0)	202/8 (4,0)	0,75 (0,27; 2,13)	-	-	Wysoka
Niepokój		201/11 (5,5)	202/17 (8,4)	0,65 (0,3; 1,35)	-	-	Wysoka
Zapalenie spojówek		201/8 (4,0)	202/1 (0,5)	8,04 (1,01; 63,69)	0,03 (0,01; 0,06)	34 (17; 100)	Wysoka
Wysypka		201/4 (2,0)	202/0 (0,0)	9,23 (0,49; 172,52)±	-	-	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych; ±W sytuacji, gdy w jednej z porównywanych grup, zdarzenie nie wystąpiło, obliczano iloraz szans metodą Peto (ang. Peto odds ratio);

Częstość wystąpienia płaczu była porównywalna między obiema grupami terapeutycznymi. Niepokój odnotowano u 11 (5,5%) niemowląt z grupy szczepionki Infanrix hexa + RV5 oraz u 17 dzieci (8,4%) z grupy Infanrix hexa + PL. Łagodne zapalenie spojówek wystąpiło u ośmiu dzieci (4,0%) w grupie koadministracji, w porównaniu z 1 dzieckiem (0,5%) w grupie Infanrix hexa. Wysypka wystąpiła jedynie u 4 (2,0%) dzieci przyjmujących koadministrację. Wszystkie 4 przypadki wysypki zostały opisane jako zwykła wysypka lub zmiana skórna o łagodnym stopniu nasilenia (nie mająca charakteru pokrzywki, zespołu Stevensa-Johnsona, czy wysypki pieluszkowej). Dwa przypadki wysypki nie były związane z zastosowanym szczepieniem, jeden miał prawdopodobny związek oraz jeden był uznany za związany ze szczepieniem.

Obliczone ryzyko względne wystąpienia zapalenia spojówek wynosi 8,04 (95% CI: 1,01; 63,69) i wykazuje znamienność statystyczną. Oznacza to, że prawdopodobieństwo wystąpienia zapalenia spojówek jest 8,04 razy wyższe w grupie Infanrix hexa + RV5, niż w grupie Infanrix hexa + PL. Obliczony parametr NNH jest równy 34 (95% CI: 17; 100) i nie wykazuje istotności klinicznej.

W przypadku pozostałych ogólnych odczynów poszczepiennych (płacz, niepokój, wysypka) nie odnotowano znamienności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi.

11.7.7. Objawy żołądkowo-jelitowe

Poniższa tabela prezentuje dane dotyczące częstości wystąpienia objawów żołądkowo-jelitowych raportowanych w badaniu Ciarlet 2009.

Tabela 155 Analiza profilu bezpieczeństwa: objawy żołądkowo-jelitowe; *Infanrix hexa* + RV5 vs *Infanrix hexa* + PL (*Ciarlet* 2009)

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	N/n (%)		RR (95% CI)	RD (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	GRADE
		<i>Infanrix hexa</i> +RV5	<i>Infanrix hexa</i> + PL				
Objawy żołądkowo-jelitowe							
Ból brzucha	do 14 dni po szczepieniu	201/8 (4,0)	202/7 (3,5)	1,15 (0,42; 3,11)	-	-	Wysoka
Zapalenie jelit		201/27 (13,4)	202/29 (14,4)	0,94 (0,58; 1,52)	-	-	Wysoka

*Obliczone na podstawie dostępnych danych

Rozkład odsetek niemowląt, u których zaobserwowano ból brzucha (~4%) oraz zapalenie jelit był zbliżony w obu grupach (~14%). Ponadto jedno dziecko zrezygnowało z badania z powodu bólu brzucha w grupie *Infanrix hexa*+RV5.

Obliczone parametry RR dla bólu brzucha oraz zapalenia jelit nie wykazywały znamienności statystycznej pomiędzy grupą *Infanrix hexa* + RotaTeq, a *Infanrix hexa* + placebo.

12. OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (EKSPERYMENTALNEJ) SZCZEPIONKI INFANRIX HEXA W KOADMINISTRACJI ZE SZCZEPIONKĄ 10-WALENTNĄ PRZECIW PNEUMOKOKOM (PCV10)

12.1. Wyniki wyszukiwania

W analizie uwzględniono badania, w których szczepionka Infanrix hexa stosowana była w koadministracji ze szczepionkami przeciwko pneumokokom, zarejestrowanymi i dostępnymi na terenie Polski zarówno u dzieci urodzonych w terminie jak i urodzonych przedwcześnie. Aktualnie w Polsce dostępne są dwie szczepionki (PCV10 i PCV13): Synflorix oraz Prevenar 13. W związku z powyższym w niniejszym rozdziale zamieszczono dane dotyczące stosowania szczepionki Infanrix hexa w koadministracji z ww. szczepionkami. W pierwszej kolejności poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności tj. randomizowanych badań klinicznych prowadzonych w schemacie grup równoległych, w których bezpośrednio porównywano: Infanrix hexa + PCV10 / PCV13 vs Infanrix hexa +/- placebo.

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 1 prospektywne badanie z randomizacją (Huu 2013 [31]) oraz pojedynczym zaślepieniem, przeprowadzone w schemacie grup równoległych, w którym porównywano szczepionkę Infanrix hexa w koadministracji z 10-walentną szczepionką przeciw pneumokokom (Synflorix) vs Infanrix hexa, w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b, w populacji dzieci zdrowych.

12.2. Metodyka badania

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę badania (Huu 2013) włączonego do porównania Infanrix hexa vs Infanrix hexa w koadministracji z 10-walentną szczepionką przeciw pneumokokom (Synflorix).

Tabela 156 Metodyka badań (Huu 2013)

Parametry	Huu 2013
Nazwa badania	Huu 2013
Identyfikator badania	NCT01153841
Sponsor	GlaxoSmithKline Biologicals SA
Stan upublicznienia /inne źródła	Huu TN, Toan NT, Tuan HM, Viet HL, Le Thanh Binh P, Yu TW, Shafi F, Habib A, Borys D. Safety and reactogenicity of primary vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine in Vietnamese infants: a randomised, controlled trial. <i>BMC Infect Dis.</i> 2013; 21:13-95 Inne źródła: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01153841?term=NCT01153841&rank=1
Liczba ośrodków, kraj	Jednoośrodkowe, 1 ośrodek w Wietnamie
Typ i podtyp badania (wg AOTMiT)	II A
Randomizacja	TAK: dzieci do analizowanych grup terapeutycznych przypisano w sposób losowy z użyciem randomizacji blokowej. Pacjenci zostali przydzieleni do grupy Infanrix hexa oraz Infanrix hexa w koadministracji z PCV10 w stosunku 2:1.
Zaślepienie	NIE. Badanie typu otwartego.
Ukrycie kodu randomizacji	Tak. Ukrycie kodu randomizacji zostało wykonane przez badacza przy pomocy centralnego systemu randomizacji przy użyciu łącz internetowych.

Testowana hipoteza	Nie testowano				
Wielkość próby	Zaplanowana wielkość próby to 300 pacjentów (200 pts w grupie <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji oraz 100 pts w grupie <i>Infanrix hexa</i>). Oceniona wielkość próby wykazała, iż badanie zostało przeprowadzone poprawnie.				
Populacja ITT	Nie zachowana w analizie bezpieczeństwa. Wyniki przedstawione dla wszystkich dzieci, którym podano przynajmniej 1 dawkę badanej szczepionki. Reguła ITT zachowana wyłącznie dla utrat pacjentów z badania.				
Efekty zdrowotne	<ul style="list-style-type: none"> ▪ utraty dzieci z badania; ciężkie zdarzenia niepożądane (tj. niepożądane odczyny poszczepienne), niepożądane odczyny poszczepienne, miejscowe i ogólne odczyny poszczepienne. 				
Utraty z badania	<p>Łącznie do badania włączono 300 dzieci, w tym do grupy <i>Infanrix hexa</i> (N=101) oraz do grupy <i>Infanrix hexa</i> + PCV10 (N=199).</p> <table border="0"> <tr> <td>Infanrix hexa:</td> <td>Infanrix hexa +PCV10:</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 pts utracono z badania z powodu nie otrzymania badanej szczepionki </td> <td> Łącznie utracono 6 dzieci w tym: <ul style="list-style-type: none"> - 1 pt z powodu SAEs; - 2 pts z powodu naruszenia protokołu; - 1 pt wycofał zgodę na udział w badaniu; -2 pts utracono z okresu <i>follow-up</i>. </td> </tr> </table>	Infanrix hexa:	Infanrix hexa +PCV10:	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 pts utracono z badania z powodu nie otrzymania badanej szczepionki 	Łącznie utracono 6 dzieci w tym: <ul style="list-style-type: none"> - 1 pt z powodu SAEs; - 2 pts z powodu naruszenia protokołu; - 1 pt wycofał zgodę na udział w badaniu; -2 pts utracono z okresu <i>follow-up</i>.
Infanrix hexa:	Infanrix hexa +PCV10:				
<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 pts utracono z badania z powodu nie otrzymania badanej szczepionki 	Łącznie utracono 6 dzieci w tym: <ul style="list-style-type: none"> - 1 pt z powodu SAEs; - 2 pts z powodu naruszenia protokołu; - 1 pt wycofał zgodę na udział w badaniu; -2 pts utracono z okresu <i>follow-up</i>. 				
JADAD	3/5 pkt				
Ocena wiarygodności Cochrane Collaboration	<ul style="list-style-type: none"> • Niskie ryzyko wystąpienia błędu selekcji (niejasne przypadki utajenia reguły alokacji); • Niskie ryzyko wystąpienia błędu utraty; • Niskie ryzyko wystąpienia błędu raportowania; • Wysokie ryzyko błędu detekcji; • Wysokie ryzyko błędu wykonania; • Niskie ryzyko wystąpienia innych błędów. 				

Badanie *Huu 2013* stanowi jednośrodkowe randomizowane badanie kliniczne typu otwartego, przeprowadzone w schemacie grup równoległych.

W badaniu nie podano informacji o testowanej hipotezie badawczej. Głównym celem badania była ocena bezpieczeństwa i reaktywności po cyklu szczepień pierwotnych (3 dawki) szczepionki *Infanrix hexa* oraz szczepionki *Infanrix hexa* w koadministracji z 10-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom (PCV10).

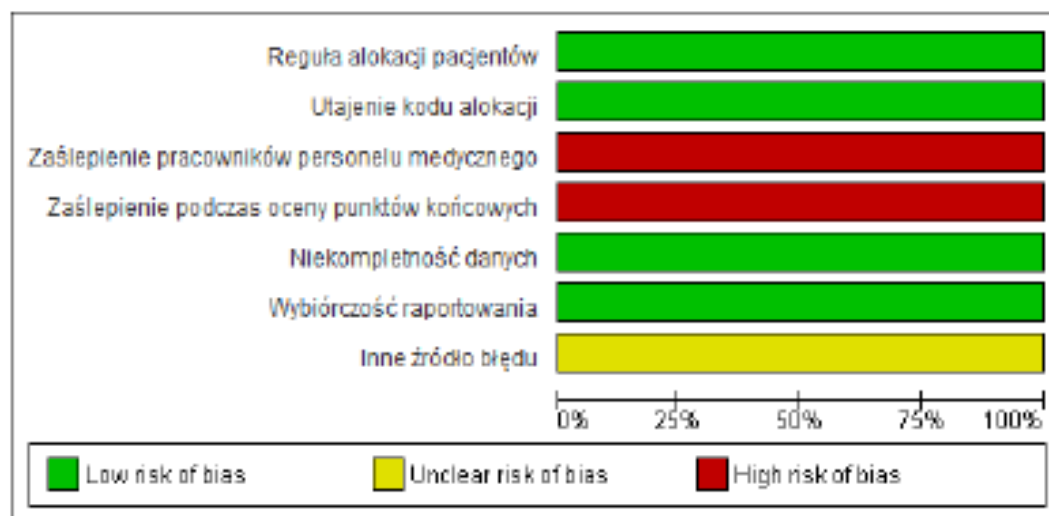
Dzieci do analizowanych grup terapeutycznych przypisano w sposób losowy z użyciem randomizacji blokowej w stosunku 1:1. W analizowanym badaniu podano informacje o utajeniu kodu randomizacji, które zostało wykonane przez badacza przy pomocy centralnego systemu randomizacji przy użyciu łączy internetowych.

W ocenie bezpieczeństwa reguła ITT nie została zachowana, wyniki przedstawiono dla populacji *total vaccinated cohort* (TVC) wszystkich dzieci, którym podano przynajmniej jedną dawkę badanej szczepionki. Reguła ITT zachowana wyłącznie dla utrat pacjentów z badania.

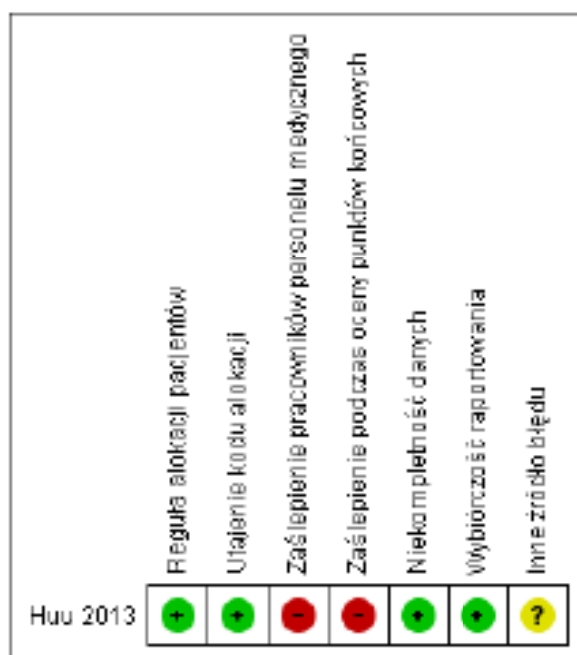
Badanie otrzymało ocenę 3/5 w skali Jadad, świadcząca o średniej wiarygodności – jakość badania została obniżona wyłącznie z powodu braku metody i opisu zastosowanej metody podwójnego zaślepienia.

Przeprowadzona analiza wiarygodności wg *Cochrane Handbook* wskazuje, na niskie ryzyko wystąpienia reguły alokacji pacjentów, utajenia kodu alokacji, niekompletności danych oraz wybiórczego raportowania. Z kolei wskazuje na wysokie ryzyko w kontekście zaślepienia pracowników personelu medycznego i zaślepienia podczas oceny punktów końcowych.

Szczegółowe dane zawarto na poniższych diagramach.



Wykres 48 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Huu 2013)



Wykres 49 Diagram oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Huu 2013)

12.3. Populacja

W tabelach poniżej przedstawiono kryteria włączenia/ wykluczenia z badania *Huu 2013* oraz charakterystyki wyjściowe dzieci.

Tabela 157 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania (*Huu 2013*)

<i>Huu 2013</i>	
Kryteria włączenia	<ul style="list-style-type: none"> Zdrowe dzieci od 6 do 12 tyg. życia (42-90 dni) przyjmowane w momencie podania 1 dawki analizowanych szczepionek; Pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci.
Kryteria wykluczenia	<ul style="list-style-type: none"> Otrzymywanie przed włączeniem do badania szczepionek przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>Haemophilus influenzae</i> i/lub pneumokokom; Otrzymywanie badanej szczepionki w ciągu 30 dni poprzedzających pierwszą dawkę;* Jednoczesne uczestnictwo w innym badaniu klinicznym, * Ostra choroba i/lub gorączka w momencie włączania do badania, * Nadwrażliwość na jakikolwiek składnik badanych szczepionek, * Stany przewlekłe wymagające leczenia takie jak nowotwór lub choroba autoimmunologiczna;* Nadwrażliwość na lateks.

*dane ze strony clinicaltrials.gov

Tabela 158 Charakterystyki wyjściowe dzieci włączonych do badania (*Huu 2013*)

Parametr	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Infanrix hexa + PCV10</i>
Liczba dzieci, N	99	199
Płeć, żeńska, n (%)	37 (37,4)	93 (46,7)
Płeć, męska, n (%)	62 (62,6)	106 (53,3)
Średni wiek dzieci w tyg. (SD), [zakres]	8,7 (1,11) [6-12]	8,8 (1,24) [6-12]
Rasa azjatycka, n (%)	100	100

Kryteria włączenia obejmowały zdrowe dzieci obu płci w wieku od 6 do 12 tyg. życia. Charakterystyki demograficzne dzieci włączonych do poszczególnych grup były porównywalne. Jedynie odsetek chłopców w grupie *Infanrix hexa + PCV10* był niższy (53,3%) niż w grupie *Infanrix hexa* (62,6%). Wszystkie dzieci miały poniżej 90 dni w momencie podania pierwszej dawki analizowanych szczepionek. Troje dzieci z grupy *Infanrix hexa* nie zostało włączonych do analizy bezpieczeństwa z powodu przekroczenia ustalonego czasu pomiędzy podawanymi 3 dawkami.

12.4. Interwencja

Opis ocenianej interwencji we włączonym badaniu (*Huu 2013*) przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis składu szczepionki *Infanrix hexa* zamieszczono w załączniku 20.5.

Tabela 159 Charakterystyka interwencji (Huu 2013)

Interwencja	Dawkowanie (czas podania)	Okres obserwacji	
Szczepienie pierwotne			
Infanrix hexa + PCV10	<ul style="list-style-type: none"> Infanrix hexa (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgium); Sposób podania: domięśniowo; iniekcja podawana w przednio-boczną część lewego uda	3 dawki (2, 3, 4 msc życia)	1 msc po przyjęciu 3 dawki szczepienia pierwotnego
	<ul style="list-style-type: none"> Synflorix (PCV10) (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgium); Sposób podania: domięśniowo, w przednio-boczną część prawego uda	3 dawki (2, 3, 4 msc życia)	
Infanrix hexa	<ul style="list-style-type: none"> Infanrix hexa (GlaxoSmithKline, Rixensart, Belgium); Sposób podania: domięśniowo; iniekcja podawana w przednio-boczną część lewego uda	3 dawki (2, 3, 4 msc życia)	1 msc po przyjęciu 3 dawki szczepienia pierwotnego

W badaniu zastosowano odpowiedni schemat szczepienia pierwotnego: (3 dawki) zgodny z ChPL dla ocenianych interwencji.

Dzieci losowo przydzielono do dwóch grup: *Infanrix hexa* oraz *Infanrix hexa* w koadministracji z 10-walentną szczepionką przeciw pneumokokom (*Synflorix*).

12.5. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zaprezentowano zestawienie punktów końcowych, które zostaną przedstawione w ocenie efektywności klinicznej szczepionki *Infanrix hexa* vs *Infanrix hexa* + PCV10.

Tabela 160 Charakterystyka punktów końcowych (Huu 2013)

Punkty końcowe	Opis	Sposób przedstawienia wyników
Bezpieczeństwo		
Utraty dzieci z badania	Częstość występowania utrat dzieci z badania ogółem, z powodu SAEs. Wyniki podawano jako liczby i odsetki pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.	Liczby i odsetek, RB/RR (95% CI) ^a
Zgony	Częstość występowania zgonów po cyklu szczepień pierwotnych.	Liczby i odsetek, RR/RR (95% CI) ^a
Ciężkie niepożądane zdarzenia	Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem lub SAEs związane z zastosowaną szczepionką. SAEs raportowane były przez cały okres trwania badania. SAEs zdefiniowano jako każde zdarzenie niepożądane, które spowodowało zgon lub zagrażało życiu lub niezbędna była hospitalizacja lub powodowało niepełnosprawność.	Liczby i odsetek, RB/RR (95% CI) ^a
Niepożądane poszczepienne miejscowe i ogólne)	<ul style="list-style-type: none"> odsetek dawek, po których wystąpiły niepożądane odczyny poszczepienne ogółem 3. stopnia nasilenia; odsetek dawek, po których wystąpiły niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne 3. stopnia nasilenia 	Opisowo (odsetki)

Punkty końcowe		Opis	Sposób przedstawienia wyników
		<ul style="list-style-type: none"> odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (ból, zaczerwienienie, obrzęk) w 3. stopniu nasilenia odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (senność, gorączka, drażliwość, utrata apetytu) w 3. stopniu nasilenia; <p>Przedstawiono również wyniki po każdej dawce szczepionki. Spodziewane (<i>solicited</i>) niepożądane odczyny poszczepienne raportowane były w ciągu 4 kolejnych dni po każdej dawce szczepionki.</p> <p>Niespodziewane odczyny poszczepienne (<i>unsolicited</i>) raportowane były do 31 po każdym szczepieniu.</p> <p>Wszystkie niepożądane odczyny poszczepienne były kategoryzowane pod kątem intensywności na 1. stopnia nasilenia, 2 stopień nasilenia, 3. stopnia nasilenia.</p> <p>Dane zbierane były przy użyciu karty szczepień.</p> <p>Wszystkie miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne były zazwyczaj związane z zastosowaną szczepionką.</p>	
Stopień terapeutycznej compliance)	dyscypliny (wskaznik compliance)	Częstość przestrzegania zaleceń lekarza przez pacjenta.	Liczby i odsetek, RB/RR (95% CI) [^]
Definicje analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy		Definicja	
NOP	3 stopień nasilenia	W miejscu wstrzyknięcia wystąpił bolesny spontaniczny ból lub jeśli niemowlę płakało w momencie jego przenoszenia, zaczerwienienie i obrzęk wielkość >30 mm, gorączka, jeśli temperatura mierzona pod pachą wynosiła > 39,3 ° C, utrata apetytu, jeśli niemowlę w ogóle nie przyjmowało pokarmów i drażliwość, jeśli niemowlę płakało i nie można było jego uspokoić.	

[^]obliczono na podstawie dostępnych danych

12.6. Bezpieczeństwo

We włączonym randomizowanym badaniu klinicznym *Huu 2013* bezpośrednio porównującym szczepionkę *Infanrix hexa* z *Infanrix hexa* w koadministracji z 10-walentną szczepionką przeciw pneumokokom (PCV10) analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- Zgony;
- Utraty dzieci z badania (ogółem, z powodu SAEs);
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAEs);
- Miejscowe i ogólne odczyny poszczepienne;
- *Compliance*.

Spodziewane (*solicited*) niepożądane odczyny poszczepienne raportowane były w ciągu 4 kolejnych dni po każdej dawce szczepionki. Niespodziewane odczyny poszczepienne (*unsolicited*) raportowane były do 31 dni po każdym szczepieniu.

12.6.1. Zgony

W próbie klinicznej *Huu 2013* poddano ocenie częstość występowania zgonów. W czasie trwania badania nie odnotowano przypadków zgonów w żadnej z analizowanych grup.

12.6.2. Utraty pacjentów z badania

Autorzy badania *Huu 2013* analizowali odsetki dzieci, których utracono z badania ogółem oraz z powodu wystąpienia SAEs. Wyniki zostały przedstawione dla wszystkich dzieci, które zostały włączone do badania. Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 161 Analiza bezpieczeństwa: utraty pacjentów z badania, *Infanrix hexa* + PCV10 vs *Infanrix hexa* (*Huu 2013*)

Punkt końcowy	<i>Infanrix hexa</i> + PCV10		<i>Infanrix hexa</i>		RR/OR [^] (95% CI)	GRADE
	N	n (%) [*]	N	n (%) [*]		
Utrata z badania ogółem	199	6 (3,0)	101	2 (2,0)	1,52 (0,31, 7,41)	Wysoka
Utrata z powodu SAEs	199	1 (0,5)	101	0 (0,0)	4,52 (0,07, 285,72) [^]	Wysoka

^{*}Obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]iloraz szans obliczony metodą Peto

Nie odnotowano znamienych statystycznie różnic w częstości utrat z badania pacjentów ogółem oraz z powodu SAEs.

12.6.3. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W próbie klinicznej *Huu 2013* analizowano częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem oraz związanych z zastosowaną szczepionką. Autorzy badania, nie zamieścili informacji, na jaką liczbę dzieci zostały przedstawione wyniki dla analizowanych punktów końcowych. W związku z czym, analitycy postanowili przedstawić wyniki dla populacji TVC, czyli wszystkich dzieci, które przyjęły przynajmniej 1 dawkę badanej szczepionki.

Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 162 Analiza bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie trwania badania, *Infanrix hexa* + PCV10 vs *Infanrix hexa*, (*Huu 2013*)

Punkt końcowy	<i>Infanrix hexa</i> + PCV10		<i>Infanrix hexa</i>		RR (95% CI)	GRADE
	N	n (%) [*]	N	n (%) [*]		
SAEs ogółem	199	9 (4,5)	99	6 (6,1)	0,75 (0,27, 2,04)	Średnia ¹

^{*}Obliczono na podstawie dostępnych danych; ¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

Przez cały okres trwania badania w grupie *Infanrix hexa* + PCV10 zareportowano 13 SAEs (w tym po 2 przypadki drgawek, biegunki i zapalenia oskrzelików oraz po 1 SAE: małopłytkowość, zakażenie górnych dróg oddechowych, chorobę refluksową przełyku, wodonercze, infekcję grzybiczą oraz chorobę Kawasaki'ego i koagulopatię). Natomiast w grupie której podawano sam *Infanrix hexa* zgłoszono 11 przypadków SAEs (3 przypadki zapalenia

oskrzelików, po 2 zgłoszenia biegunki oraz zakażeń grzybiczych oraz po 1 SAE: infekcji dróg moczowych, choroby refluksowej przełyku, kandydozy jamy ustnej i infekcji wirusowej).

Nie odnotowano różnic znamiennych statystycznie w częstości występowania SAEs ogółem. Ponadto, jak podano w publikacji *Huu 2013* żadne odnotowane SAEs nie było związane z zastosowanymi szczepionkami.

12.6.4. Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem

W badaniu *Huu 2013* poddano ocenie odsetek dawek, po których wystąpiły niepożądane odczyny poszczepienne ogółem (spodziewane i/lub niespodziewane) 3. stopnia nasilenia. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 163 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły niepożądane odczyny poszczepienne ogółem 3. stopnia nasilenia; *Infanrix hexa* + PCV10 vs *Infanrix hexa* (*Huu 2013*)

NOP	<i>Infanrix hexa</i> + PCV10			<i>Infanrix hexa</i>			GRADE
	N [^]	n (%)	(95% CI)	N [^]	n (%)	(95% CI)	
Ogółem. 3. stopnia	583/585*	48 (8,2)	(6,1; 10,8)	297	9 (3,0)	(1,4, 5,7)	Średnia ¹

[^]N=liczba dawek, n=liczba dawek, po których wystąpiły NOP; *liczba podanych dawek dla spodziewanych NOP; ¹brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej ze względu na przedstawienie wyników na liczbę dawek

Odnotowano większą częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem w grupie *Infanrix hexa* + PCV10 niż w grupie *Infanrix hexa*.

12.6.5. Niespodziewane odczyny poszczepienne

W próbie klinicznej *Huu 2013* analizowano odsetek dawek podanych w ramach szczepienia pierwotnego, po których wystąpiły niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne (ogółem, 3. stopnia nasilenia, poszczególne NOP), czyli NOP raportowane do 31 dni od zaszczepienia. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 164 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne; *Infanrix hexa* + PCV10 vs *Infanrix hexa* (*Huu 2013*)

Niespodziewane NOP	<i>Infanrix hexa</i> + PCV10			<i>Infanrix hexa</i>			GRADE
	N [^]	n (%)	(95% CI)	N [^]	n (%)	(95% CI)	
Ogółem	-	(12,3)	(9,8; 15,2)	-	(14,8)	(11,0;19,4)	Niska ²
3. stopnia	583/ 585*	2 (0,3)	(0,0, 1,2)	297	1 (0,3)	(0,0, 1,9)	Średnia ¹
Wymagające interwencji medycznej	-	(9,4)	(7,2; 12,1)	-	(8,4)	(5,5; 12,2)	Niska ²
Zakażenia górnych dróg oddechowych	-	(3,0)	(1,4; 5,7)	-	(3,8)	(2,4; 5,6)	Niska ²
Zapalenie oskrzelików	-	(1,9)	(0,9; 3,3)	-	(3,4)	(1,6; 6,1)	Niska ²

^AN=liczba dawek, n=liczba dawek, po których wystąpiły NOP; ^Bliczba podanych dawek dla spodziewanych NOP; ¹brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej ze względu na przedstawienie wyników na liczbę dawek; ² brak wystarczających danych. Wyniki podane w sposób częściowy

Odsetek dawek, po których wystąpiły niespodziewane NOP w 3. stopniu nasilenia oraz wymagające interwencji medycznej był porównywalny pomiędzy analizowanymi grupami. Nieznacznie więcej niespodziewanych NOP ogółem odnotowano w grupie, w której podawano wyłącznie szczepionkę *Infanrix hexa*.

Zgłoszono 3 niespodziewane NOP w 3. stopniu nasilenia: zaparcia i zakażenia grzybicze w grupie *Infanrix hexa* + PCV10 oraz zakażenia grzybicze w grupie *Infanrix hexa*. Żaden z ww. objawów nie był związany z zastosowanymi szczepionkami.

12.6.6. Miejsce niepożądane odczyny poszczepienne

Autorzy badania *Huu 2017* analizowali odsetek dawek, po których wystąpiły spodziewane (solicited) niepożądane miejscowe odczyny poszczepienne, które raportowano do 4 dnia od podania szczepionki. Wyniki dla poszczególnych miejscowych NOP zostały odczytane z wykresu za pomocą programu *GetData Graph Digitizer*. Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższych tabelach.

Tabela 165 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne; *Infanrix hexa* + PCV10 vs *Infanrix hexa* (*Huu 2013*)

Miejsce NOP	<i>Infanrix hexa</i> + PCV10			<i>Infanrix hexa</i>			GRADE
	N ^A	n (%)	(95% CI)	N ^A	n (%)	(95% CI)	
Ogółem 3. stopnia	585	43 (7,4)	(5,4, 9,8)	297	6 (2,0)	(0,7, 4,3)	Średnia ¹
Ból	ogółem	-	(48,9)	-	-	(31,0)	Niska ²
	3. stopnia	585	38 (6,5)	(4,7, 8,8)	297	3 (1,0)	(0,2, 2,9)
Zaczerwienienie	ogółem	-	(23,2)	-	-	(14,8)	Niska ²
	3. stopnia	585	5 (0,9)	(0,3, 2,0)	297	1 (0,3)	(0,0, 1,9)
Obrzęk	ogółem	-	(20,6)	-	-	(11,4)	Niska ²
	3. stopnia	585	7 (1,2)	(0,5, 2,5)	297	2 (0,7)	(0,1, 2,4)

^AN=liczba dawek, n=liczba dawek, po których wystąpiły NOP; ^Bbrak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej ze względu na przedstawienie wyników na liczbę dawek; ² brak wystarczających danych, wyniki podane w sposób częściowy

Odsetek miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem w 3. stopniu nasilenia oraz poszczególnych miejscowych NOP ogółem był wyższy w grupie otrzymującej *Infanrix hexa* w koadministracji ze szczepionką przeciw pneumokokom niż w grupie *Infanrix hexa*.

Dodatkowo, w tabeli poniżej przedstawiono odsetki dawek, po których wystąpiły miejscowe NOP po każdej dawce szczepionki.

Tabela 166 Analiza profilu bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne po każdej dawce szczepionki; Infanrix hexa + PCV10 vs Infanrix hexa (Huu 2013)

Niespodziewane NOP, %		Infanrix hexa			Infanrix hexa +PCV10						GRADE
					Infanrix hexa			PCV10			
		Dawka			Dawka			Dawka			
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	
Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (spodziewane)											
Ból	ogółem	34,4	31,2	27,12	50,6	47,5	33,0	57,0	44,2	32,6	Niska ^{1,2}
	3. stopnia	0,9	2,26	0,0	8,6	6,3	2,3	10,9	5,9	1,8	Niska ^{1,2}
Zaczerwienienie	ogółem	13,2	19,1	12,3	14,6	21,4	16,8	20,5	15,5	12,7	Niska ^{1,2}
	3. stopnia	0,0	0,0	0,9	0,0	0,0	0,9	0,9	0,0	0,0	Niska ^{1,2}
Obrzęk	ogółem	10	12,3	12,3	15,9	19,6	13,2	20,9	12,7	10	Niska ^{1,2}
	3. stopnia	0,9	0,0	0,9	0,0	0,0	0,9	0,9	0,9	0,9	Niska ^{1,2}

¹N=liczba dawek, n=liczba dawek, po których wystąpiły NOP; ²brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej ze względu na przedstawienie wyników na liczbę dawek; ³ brak wystarczających danych, wyniki podane w sposób cząstkowy oraz odczytane z wykresu

Najczęstszym miejscowym NOP raportowanym w badaniu był ból. Większość NOP występowała po 1 dawce szczepionki, a przy następnych dawkach odsetek NOP zmniejszał się.

12.6.7. Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące odsetka dawek, po których wystąpiły spodziewane ogólne NOP, które raportowano do 4. dnia po każdym szczepieniu. Szczegółowe dane zawarto w tabeli poniżej.

Tabela 167 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne; Infanrix hexa + PCV10 vs Infanrix hexa (Huu 2013)

Ogólne NOP		Infanrix hexa + PCV10			Infanrix hexa			GRADE
		N ¹	n (%)	(95% CI)	N ¹	n (%)	(95% CI)	
Ogółem 3. stopnia		585	13 (2,2)	(1,2; 3,8)	297	3 (1,0)	(0,2; 2,9)	Średnia ¹
Senność	ogółem	-	-(26,2)	-	-	-(11,4)	-	Niska ²
	3. stopnia	585	3 (0,5)	(0,1; 1,5)	297	0 (0,0)	(0,0; 1,2)	Średnia ¹
Gorączka	ogółem	-	-(54,5)	-	-	-(21,5)	-	Niska ²
	3. stopnia	585	0 (0,0)	(0,0; 0,6)	297	1 (0,3)	(0,0; 1,9)	Średnia ¹
Drażliwość	ogółem	-	-(58,0)	-	-	-(40,4)	-	Niska ²
	3. stopnia	585	11 (1,9)	(0,9; 3,4)	297	1 (0,3)	(0,0; 1,9)	Średnia ¹

Ogólne NOP		Infanrix hexa + PCV10			Infanrix hexa			GRADE
		N ^a	n (%)	(95% CI)	N ^a	n (%)	(95% CI)	
Utrata apetytu	ogółem	-	- (46,3)	-	-	- (29,0)	-	Niska ²
	3. stopnia	585	0 (0,0)	(0,0; 0,6)	297	0 (0,0)	(0,0; 1,2)	Średnia ¹

^aN=liczba dawek, n=liczba dawek, po których wystąpiły NOP; ¹brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej ze względu na przedstawienie wyników na liczbę dawek; ² brak wystarczających danych, wyniki podane w sposób częściowy.

Częstość występowania ogólnych NOP ogółem w 3. stopniu nasilenia był nieznacznie wyższy *Infanrix hexa* + PCV10 niż w grupie *Infanrix hexa*. Najczęściej występującym ogólnym NOP w grupie *Infanrix hexa* + PCV10 była gorączka oraz drażliwość. Odsetek ogólnych poszczególnych NOP był wyższy w grupie otrzymującej *Infanrix hexa* w koadministracji ze szczepionką przeciw pneumokokom niż w grupie *Infanrix hexa*.

Dodatkowo, w tabeli poniżej przedstawiono odsetki dawek, po których wystąpiły ogólne NOP po każdej dawce szczepionki.

Tabela 168 Analiza profilu bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne po każdej dawce szczepionki; *Infanrix hexa* + PCV10 vs *Infanrix hexa* (Huu 2013)

Niespodziewane NOP, %		Infanrix hexa +PCV10			Infanrix hexa			GRADE
		Dawka			Dawka			
		1	2	3	1	2	3	
Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (spodziewane)								
Senność	ogółem	38,0	27,4	12,9	19,1	10,2	5,2	Niska ^{1,2}
	3. stopnia	1,7	0	0	0	0	0	Niska ^{1,2}
Gorączka	ogółem	74,4	55,8	32,5	36,7	16,2	12,0	Niska ^{1,2}
	3. stopnia	0	0	0	0	0	1,0	Niska ^{1,2}
Drażliwość	ogółem	78,6	57,8	36,7	53,6	36,4	31,2	Niska ^{1,2}
	3. stopnia	2,3	3,3	0	1,0	0	0	Niska ^{1,2}
Utrata apetytu	ogółem	55,1	48,6	34,7	40,5	25,3	21,1	Niska ^{1,2}
	3. stopnia	0	0	0	0	0	0	Niska ^{1,2}

^aN=liczba dawek, n=liczba dawek, po których wystąpiły NOP; ¹brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej ze względu na przedstawienie wyników na liczbę dawek; ² brak wystarczających danych, wyniki podane w sposób częściowy oraz odczytane z wykresu

Raportowano większą częstość występowania spodziewanych ogólnych NOP w grupie *Infanrix hexa* + PCV10 niż w *Infanrix hexa*. Większość ogólnych NOP występowała po 1 dawce szczepionki, a przy następnych dawkach odsetek dawek po, których wystąpiły ogólne NOP zmniejszał się.

12.6.8. Stopień dyscypliny terapeutycznej (*compliance*)

W badaniu *Huu 2013* poddano ocenie również częstość przestrzegania zaleceń u pacjentów (*compliance*), u których podano szczepionkę *Infanrix hexa* w koadministracji z szczepionką *PCV10* lub sam *Infanrix hexa*. W publikacji nie podano informacji na jaką liczbę dzieci zostały przedstawione wyniki dla analizowanych punktów końcowych. W związku z tym analitycy postanowili przedstawić wyniki dla populacji *TVC*, czyli wszystkich dzieci, które przyjęły przynajmniej 1 dawkę badanej szczepionki.

Tabela 169 Analiza bezpieczeństwa: wskaźnik *compliance*, *Infanrix hexa* + *PCV10* vs *Infanrix hexa* (*Huu 2013*)

Punkt końcowy	<i>Infanrix hexa</i> + <i>PCV10</i>		<i>Infanrix hexa</i>		OR ^a (95% CI)	GRADE
	N	n* (%)*	N	n (%)*		
<i>Compliance</i>	199	93 (97,0)	99	99 (100)	0,10 (0,06, 0,16)	Wysoka

^ailoraz szans obliczony metodą Peto, ^bNieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

W obu ocenianych grupach uzyskano bardzo wysoki odsetek pacjentów, którzy przestrzegali zaleceń lekarskich (97% vs 100%). Przy czym obliczony metodą Peto iloraz szans wykazuje wyższość na korzyść grupy kontrolnej.

13. OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (EKSPERYMENTALNEJ) SZCZEPIONKI INFANRIX HEXA W KOADMINISTRACJI ZE SZCZEPIONKĄ 13-WALENTNĄ PRZECIW PNEUMOKOKOM (PCV13)

13.1. Wyniki wyszukiwania

W analizie uwzględniono badania, w których szczepionka Infanrix hexa stosowana była w koadministracji ze szczepionkami przeciwko pneumokokom, zarejestrowanymi i dostępnymi na terenie Polski zarówno u dzieci urodzonych w terminie jak i urodzonych przedwcześnie. Aktualnie w Polsce dostępne są dwie szczepionki: Synflorix (PHiD-CV; PCV10) oraz Prevenar 13 (PCV13). W niniejszym rozdziale zamieszczono dane dotyczące stosowania szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką 13-walentną. W pierwszej kolejności poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności tj. randomizowanych badań klinicznych prowadzonych w schemacie grup równoległych, w których bezpośrednio porównywano: Infanrix hexa + Prevenar 13 vs Infanrix hexa +/- placebo. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych, w których bezpośrednio porównywano: Infanrix hexa + Prevenar 13 vs Infanrix hexa +/- placebo. W związku z czym w ramach analizy uwzględniono RCT, w których jednym z ramion stanowiło podanie szczepionki Infanrix hexa + Prevenar 13.

Zidentyfikowano 2 randomizowane badania kliniczne z podwójnym zaślepieniem: *Kieninger 2010* [38] (z dodatkową publikacją *Gimenez-Sanchez 2011* [25]), *Vesikari 2017a* [92] oraz badanie RCT częściowo zaślepienie (*partially-blind*) *Prymula 2017* [68] (z dodatkową publikacją *Carmona Martinez 2019* [11]).

Należy podkreślić, iż w publikacji *Carmona Martinez 2019* wszystkie dzieci w ramach narodowego programu szczepień w Hiszpanii miała możliwość stosowania szczepionki również szczepionki przeciw meningokokom (*NeisVac-C*). Należy jednak podkreślić, iż wymieniona szczepionka nie była przedmiotem oceny.

Przedmiotem ww. badań stanowiła analiza ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) podawanej w koadministracji z 13-walentną szczepionką p/ pneumokokom w populacji zdrowych dzieci.

13.2. Metodyka badań

Dwa zidentyfikowane randomizowane badania kliniczne (*Kieninger 2010*, *Vesikari 2017a*) cechowały się podwójnym zaślepieniem (ang. *double-blind*) i były przeprowadzone w schemacie grup równoległych. W badaniach nie wskazano informacji dotyczącej utajnienia kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*). Natomiast badanie *Prymula 2017* stanowiło próbę pojedynczo zaślepioną (ang. *observer-blind*) w której przedstawiono informacje o utajeniu kodu randomizacji (centralny internetowy system randomizacji przy użyciu algorytmu minimalizacji uwzględniającego badany ośrodek).

Badania otrzymały 3/5 (*Vesikari 2017a*) oraz 4/5 (*Kieninger 2010*, *Prymula 2017*) punktów w skali Jadad, co wskazuje na wiarygodność umiarkowaną do wysokiej – jakość badania została obniżona z powodu braku opisu lub braku metody zaślepienia oraz metody przeprowadzonej randomizacji.

W badaniu *Kieninger 2010*, *Prymula 2017*, *Carmona Martinez 2019* oraz *Vesikari 2017a* posłużono się hipotezą *non-inferiority*.

W próbie *Kieninger 2010* pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do dwóch grup terapeutycznych, gdzie immunizacja z wykorzystaniem Infanrix hexa (w schemacie 3+1) została przeprowadzona w skojarzeniu ze szczepionką pneumokokową PCV7 lub PCV13.

W próbie klinicznej *Prymula 2017*, gdzie pacjentów przydzielono do 4 grup terapeutycznych w stosunku 1:1:1:1, oceniano 2 nowe formułacje szczepionki pneumokokowej (11 i 12-walentnej) oraz PHiD-CV i PCV13, wszystkie w skojarzeniu z DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa). W publikacji *Carmona Martinez 2019* uwzględniono większą liczbę badanych dzieci z hiszpańskich ośrodków.

W badaniu *Vesikari 2017a* randomizację 1:1:1 przeprowadzono do dwóch grup z testowaną formułacją DTPa-HBV-IPV/Hib (nowa formułacja A i B z wykorzystaniem m.in. nowego antygeny błonicy oraz tężca) oraz trzeciej grupy z zatwierdzoną postacią szczepionki. We wszystkich 3 grupach zastosowano Prevenar 13.

Niniejszą analizą zostały objęte pojedyncze grupy terapeutyczne z badań *Kieninger 2010*, *Prymula 2017* oraz *Vesikari 2017a* ze schematem terapeutycznym zgodnym z przyjętymi założeniami opracowania (tj. Infanrix hexa + Prevenar 13).

Analizowane w badaniach (*Kieninger 2010* [38], *Prymula 2017* [68] oraz *Vesikari 2017a* [92]) szczepionki Infanrix hexa nie różniły się składem substancji czynnych oraz ilością antygenów.

W analizowanych próbach klinicznych szczepionkę Infanrix hexa podawano w koadministracji z 13-walentną szczepionką Prevenar 13 (antygeny 13 serotypów pneumokoków: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F oraz białko D bezotoczkowego szczepu *Haemophilus influenzae*, toksoid tężcowy, białko CRM197). Szczegółowy skład szczepionki Infanrix hexa zastosowanej w analizowanych badaniach przedstawiono w załączniku 20.5.

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę badań włączonych do porównania DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) w koadministracji ze szczepionką przeciw pneumokokom (Prevenar 13).

Tabela 170 Metodyka badań (Kieninger 2010, Prymula 2017, Vesikari 2017a)

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja*/Dawkowanie*/Okres obserwacji*/Sposób podania*	Punkty końcowe																				
Kieninger 2010	<p>Badanie RCT, faza III, typu <i>double-blind</i> (podwójne zaślepienie), wieloośrodkowe; 56 ośrodków w Niemczech, ocena w skali JADAD – 4/5</p> <p>Źródło finansowania: Wyath Vaccines Research</p> <p>Publikacje do badania: Kieninger 2012, Gimenez-Sanchez 2011</p> <p>NCT00368966</p>	<p>Charakterystyka wyjściowa pacjentów Kieninger 2010</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>N=605</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, średnia w msc (SD)¹</td> <td>2,6² (0,5)</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)</td> <td>142² (49,8)</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, n (%)</td> <td>143² (50,2)</td> </tr> <tr> <td>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N</td> <td>302²; 283²</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ – w momencie przyjęcia 1. dawki; ² – populacja zgodna z protokołem - <i>evaluable infant immunogenicity population</i></p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci zdrowe w wieku 36-112 dni; pisemna zgoda rodziców lub opiekunów; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> przebyte zakażenie <i>S. pneumoniae</i> i/lub <i>H. influenzae</i> typ b; szczepienie przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, WZW typu B, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b; przyjmowanie produktów krwi lub gamma-globulin; poważne wady wrodzone lub poważne choroby przewlekłe; zaburzenia neurologiczne lub napady padaczkowe w wywiadzie; udział w badaniu klinicznym; powiązania rodzinne z personelem medycznym prowadzącym badanie. 	Parametr	N=605	Wiek, średnia w msc (SD) ¹	2,6 ² (0,5)	Dziewczynki, n (%)	142 ² (49,8)	Chłopcy, n (%)	143 ² (50,2)	Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	302 ² ; 283 ²	<p>Interwencja</p> <ul style="list-style-type: none"> Prevenar 13 (0,5 mL); PCV 7 (0,5 mL) – nieuwzględnione w analizie; Infanrix hexa (Infanrix hexa) (0,5 mL) <p>Dawkowanie</p> <ul style="list-style-type: none"> Prevenar 13 + Infanrix hexa (Infanrix hexa) Szczepienie pierwotne: 2., 3. i 4. msc życia Szczepienie uzupełniające: 11-12 msc życia <p>Okres obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 msc. po zakończeniu szczepienia pierwotnego i uzupełniającego <p>Sposób podania</p> <ul style="list-style-type: none"> Iniekcje domięśniowe, Prevenar 13 przednio-boczną część lewego uda, Infanrix hexa w przednio-boczną część prawego uda. 	<p>Immunogenność w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT);</p> <p>Bezpieczeństwo: odczyn poszczepienne (ciężkie, ogólne).</p> <p>Uwaga:</p> <p>W badaniu oceniono również immunogenność w odniesieniu do antygenów pneumokokowych (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT). Nie stanowi to jednak przedmiotu oceny niniejszej analizy.</p>										
		Parametr	N=605																					
Wiek, średnia w msc (SD) ¹	2,6 ² (0,5)																							
Dziewczynki, n (%)	142 ² (49,8)																							
Chłopcy, n (%)	143 ² (50,2)																							
Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	302 ² ; 283 ²																							
Prymula 2017	<p>Badanie RCT, faza II, typu <i>double-blind</i> (pojedyncze zaślepienie – <i>observer-blind</i>), wieloośrodkowe, Prymula 2017- ośrodki w Czechach, Niemczech, Polsce, Szwecji, Carmona Martinez 2019- ośrodki w Czechach, Niemczech, Polsce i Hiszpanii, cena w skali JADAD – 4/5</p>	<p>Charakterystyka wyjściowa pacjentów Prymula 2017</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parametr</th> <th colspan="2">Infanrix hexa+Prevenar13</th> </tr> <tr> <th>pierwotne</th> <th>uzupełniające</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba dzieci, N</td> <td>142</td> <td>140</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia w tyg. (SD)¹</td> <td>10,2 (2,6)</td> <td>12,3 (0,6)</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)[*]</td> <td>66 (46,5)</td> <td>63 (46,4)</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, n (%)</td> <td>76 (53,5)</td> <td>73 (53,6)</td> </tr> <tr> <td>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N</td> <td>142</td> <td>140</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ – w momencie przyjęcia 1. dawki; [*] obliczona na podstawie dostępnych danych</p>	Parametr	Infanrix hexa+Prevenar13		pierwotne	uzupełniające	Liczba dzieci, N	142	140	Wiek, średnia w tyg. (SD) ¹	10,2 (2,6)	12,3 (0,6)	Dziewczynki, n (%) [*]	66 (46,5)	63 (46,4)	Chłopcy, n (%)	76 (53,5)	73 (53,6)	Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	142	140	<p>Interwencja</p> <ul style="list-style-type: none"> Infanrix hexa (Infanrix hexa) Prevenar 13 11vPHiD-CV (nieuwzględniona w analizie) 12vPHiD-CV (nieuwzględniona w analizie) 	<p>Immunogenność w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT)- Prymula 2017;</p> <p>Bezpieczeństwo: odczyn poszczepienne (ciężkie, ogólne, miejscowe).</p>
Parametr	Infanrix hexa+Prevenar13																							
	pierwotne	uzupełniające																						
Liczba dzieci, N	142	140																						
Wiek, średnia w tyg. (SD) ¹	10,2 (2,6)	12,3 (0,6)																						
Dziewczynki, n (%) [*]	66 (46,5)	63 (46,4)																						
Chłopcy, n (%)	76 (53,5)	73 (53,6)																						
Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	142	140																						

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja*/Dawkowanie*/Okres obserwacji*/Sposób podania*	Punkty końcowe																				
	<p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline</p> <p>Publikacje do badania: <i>Prymula 2017, Carmona Martinez 2019</i></p> <p>NCT01204638</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 6-14 tygodni (42-105 dni); pisemna zgoda rodziców lub opiekunów, którzy zobowiązali się do przestrzegania warunków udziału w badaniu; dzieci zdrowe, urodzone terminowo (po okresie ciąży trwającym 36-42 tygodni). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> udział w ostatnich 30 dniach lub planowany udział w innym w badaniu klinicznym; przewlekłe stosowanie (>14 dni) immunosupresantów lub innych leków immunomodulujących lub ekwiwalentu prednizonu 0,3z mg/kg/d; zastosowanie szczepienia nieprzewidzianego w protokole badania z wyjątkiem szczepienia przeciwko grypie; szczepienie przeciwko pneumokokom; potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia immunosupresyjne lub niedobory odporności; niedobory odporności wrodzone lub dziedziczne; reakcje nadwrażliwości przy poprzedniej immunizacji; poważne wady wrodzone lub choroby przewlekłe; zaburzenia neurologiczne lub napady padaczkowe; ostre objawy chorobowe i/lub z gorączką (≥ 38C); przyjmowanie produktów krwi lub gamma-globulin. 	<p>Dawkowanie</p> <p>Prevenar 13 + Infanrix hexa (Infanrix hexa)</p> <ul style="list-style-type: none"> Szczepienie pierwotne: 6.-14. t.z., 3. i 4. msc życia Szczepienie uzupełniające: 12-15 msc życia <p>Okres obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego i uzupełniającego <p>Sposób podania</p> <ul style="list-style-type: none"> Iniekcje domięśniowe, Prevenar 13 przednioboczną część prawego uda, Infanrix hexa w przednioboczną część lewego uda. 	<p>Uwaga:</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu oceniano również immunogenność w odniesieniu do antygenów pneumokokowych (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT). Nie stanowi to jednak przedmiotu oceny niniejszej analizy. 																				
<i>Carmona Martinez 2019</i>		<p>Charakterystyka wyjściowa pacjentów <i>Carmona- Martinez 2019</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Parametr</th> <th colspan="2">Infanrix hexa+Prevenar13</th> </tr> <tr> <th>Szczepienie pierwotne</th> <th>Szczepienie uzupełniające</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba dzieci, N</td> <td>241</td> <td>234</td> </tr> <tr> <td>Wiek, średnia w tyg. (SD)^a</td> <td>8,6 (1,34)</td> <td>12,3 (0,63)</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)^a</td> <td>121 (50,2)</td> <td>116 (49,6)</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, n (%)</td> <td>120 (49,8)</td> <td>118 (50,4)</td> </tr> <tr> <td>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N</td> <td>241</td> <td>234</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 6-12 tygodni; dzieci, które nie otrzymały wcześniej szczepionki przeciw pneumokokom; pisemna zgoda rodziców lub opiekunów, którzy zobowiązali się do przestrzegania warunków udziału w badaniu; 	Parametr	Infanrix hexa+Prevenar13		Szczepienie pierwotne	Szczepienie uzupełniające	Liczba dzieci, N	241	234	Wiek, średnia w tyg. (SD) ^a	8,6 (1,34)	12,3 (0,63)	Dziewczynki, n (%) ^a	121 (50,2)	116 (49,6)	Chłopcy, n (%)	120 (49,8)	118 (50,4)	Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	241	234		
Parametr	Infanrix hexa+Prevenar13																							
	Szczepienie pierwotne	Szczepienie uzupełniające																						
Liczba dzieci, N	241	234																						
Wiek, średnia w tyg. (SD) ^a	8,6 (1,34)	12,3 (0,63)																						
Dziewczynki, n (%) ^a	121 (50,2)	116 (49,6)																						
Chłopcy, n (%)	120 (49,8)	118 (50,4)																						
Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	241	234																						

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja*/Dawkowanie*/Okres obserwacji*/Sposób podania*	Punkty końcowe										
Vesikari 2017a	<p>Badanie RCT, faza I/II, typu double-blind (podwójne zaślepienie), badanie wieloośrodkowe 16 ośrodków w Finlandii i na Dominikanie, ocena w skali JADAD – 3/5</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline Biologicals SA</p> <p>Publikacje do badania: Vesikari 2017a</p> <p>NCT01248884 NCT01453998</p>	<p>Kryteria wykluczenia: Kryteria wykluczenia jak w publikacji Frymola 2017</p> <p>Charakterystyka wyjściowa pacjentów Tejedor 2004</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>N=721</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, średnia w tyg. (SD)¹</td> <td>9,7</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)</td> <td>99[*] (41,4)</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, n (%)</td> <td>140[*] (38,6)</td> </tr> <tr> <td>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N</td> <td>239</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ – w momencie przyjęcia 1. dawki; [*] obliczono</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 60-90 dni; pisemna zgoda rodziców lub opiekunów; dzieci zdrowe, urodzone terminowo (po okresie ciąży trwającym 37-42 tygodni). <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> udział w ostatnich 30 dniach lub planowany w badaniu klinicznym; gorączka ($\geq 37,5^{\circ}\text{C}$); towarzysząca choroba (m.in. błonica, tężec, krztusiec, polio, WZW B, Hib). 	Parametr	N=721	Wiek, średnia w tyg. (SD) ¹	9,7	Dziewczynki, n (%)	99 [*] (41,4)	Chłopcy, n (%)	140 [*] (38,6)	Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	239	<p>Interwencja</p> <ul style="list-style-type: none"> Prevenar 13 Infanrix hexa (0,5 mL); DTPa-HBV-IPV/Hib (formulacja A) – nieuwzględnione w analizie; DTPa-HBV-IPV/Hib (formulacja B) – nieuwzględnione w analizie 	<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT, odpowiedź szczepionkowa [VR]); Bezpieczeństwo: odczyn poszczepienne (ciężkie, ogólne, miejscowe). <p><u>Uwaga:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu oceniano również immunogenność w odniesieniu do antygenów pneumokokowych (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT). Nie stanowi to jednak przedmiotu oceny niniejszej analizy.
		Parametr	N=721											
		Wiek, średnia w tyg. (SD) ¹	9,7											
		Dziewczynki, n (%)	99 [*] (41,4)											
		Chłopcy, n (%)	140 [*] (38,6)											
Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	239													
<p>Dawkowanie</p> <ul style="list-style-type: none"> Prevenar 13 + Infanrix hexa (Infanrix hexa) Szczepienie pierwotne: 2., 3. i 4. msc życia Szczepienie uzupełniające: 12-15 msc życia 														
<p>Okres obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego i uzupełniającego 														
<p>Sposób podania</p> <ul style="list-style-type: none"> Iniekcje domięśniowe, Prevenar 13 przednioboczną część lewego uda, Infanrix hexa w przednioboczną część prawego uda. 														

*Dotyczą ramion badania spełniających kryteria niniejszej analizy tj. uwzględniających preparaty dostępne w Polsce podawane w skojarzeniu z Infanrix hexa

13.3. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zestawiono oceniane w badaniach punkty końcowe.

Tabela 171 Charakterystyka punktów końcowych (*Kieninger 2010, Prymula 2017/ Carmona Martinez 2019, Vesikari 2017a*)

Parametr	Opis
Skuteczność immunologiczna	
Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji (<i>Kieninger 2010, Prymula 2017, Vesikari 2017a</i>)	<p>Szczepienie pierwotne: (3 dawki)</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetki dzieci, u których uzyskano wskaźnik seroprotekcji lub serokonwersji w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki). <p>Szczepienie uzupełniające (booster):</p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetki dzieci, u których uzyskano wskaźnik seroprotekcji lub serokonwersji w okresie 1 msc po szczepieniu uzupełniającym. <p>Seroprotekcję, czyli wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał zdefiniowano, jako stężenie przeciwciał:</p> <ul style="list-style-type: none"> anty-HBs (≥ 10 mIU/ml i ≥ 100 mIU/ml), anty-PRP ($\geq 0,15$ μg/ml i ≥ 1 μg/ml), anty-błonica ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml), anty-T ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml), anty-polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie $\geq 1:8$). <p>Serokonwersją, określano co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA oraz stężenie przeciwciał antyPT (≥ 2 EU/ml, ≥ 4 EU/ml) i anty-FHA (≥ 2 EU/ml, ≥ 4 EU/ml) po zaszczepieniu pierwotnym lub uzupełniającym.</p>
Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMT/GMC) (<i>Kieninger 2010, Prymula 2017, Vesikari 2017a</i>)	<p>Szczepienie pierwotne: (3 dawki)</p> <ul style="list-style-type: none"> Średnie geometryczna stężenia (GMC) lub średnia geometryczna miana przeciwciał (GMC) przed rozpoczęciem szczepień (tylko w przypadku niektórych przeciwciał) oraz w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki). <p>Szczepienie uzupełniające: (1 dawka)</p> <ul style="list-style-type: none"> Średnie geometryczna stężenia (GMC) lub średnia geometryczna miana przeciwciał (GMC) przed rozpoczęciem szczepień uzupełniającego oraz w okresie 1 msc po szczepieniu uzupełniającym.
Reaktogenność oraz bezpieczeństwo	
Zgony	Częstość występowania zgonów. Wyniki podawano, jako liczby pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, zarówno po fazie szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego.
Utraty dzieci z badania	Częstość występowania utrat pacjentów z badania ogółem. Wyniki podawano, jako liczby pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, zarówno po fazie szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego (<i>Kieninger 2010, Prymula 2017/Carmona Martinez 2019, Vesikari 2017a</i>).
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji, zarówno po fazie szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego, wraz z określeniem związku z zastosowanym szczepieniem (przez badaczy) (<i>Kieninger 2010, Prymula 2017/Carmona Martinez 2019, Vesikari 2017a</i>).
Miejscowe oraz ogólne niepożądane odczyny poszczepienne	Częstość występowania miejscowych – <i>injection site</i> (ból, zaczerwienienie, obrzęk, rozległy obrzęk szczepionej kończyny) oraz ogólnych - <i>systemic</i> (gorączka, wymioty, płacz, sennaść, anoreksja, drażliwość), spodziewanych - <i>solicited</i> (predefiniowanych) oraz niespodziewanych – <i>non-solicited</i> (innych niż predefiniowane) odczynów poszczepiennych na podstawie dzienniczków wypełnianych przez rodziców lub opiekunów. Miejscowe oraz ogólne, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne były rejestrowane przez rodziców/opiekunów (czas trwania, nasilenie) w okresie 7 dni po każdym szczepieniu.

Parametr	Opis	
	<p>Każde dziecko było obserwowane po szczepieniu celem monitorowania wystąpienia natychmiastowych, niespodziewanych odczynów poszczepiennych.</p> <p>Każde <u>spodziewane zdarzenia</u> (odczyny poszczepienne) zostały sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem. Preferowano pomiar temperatury <i>per rectum</i>.</p> <p>Wszystkie <u>miejscowe niespodziewane</u> zdarzenia zostały również sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem. Natomiast w przypadku <u>niespodziewanych ogólnych</u> (ang. <i>systemic</i>) zdarzeń związek przyczynowy z otrzymaną szczepionką był analizowany przez badaczy. Niespodziewane zdarzenia niepożądane były rejestrowane przez rodziców/opiekunów w dzienniczkach przez 30 dni po każdym szczepieniu.</p> <p>Niepożądane odczyny poszczepienne były kategoryzowane pod kątem intensywności na: łagodne (1. stopnia nasilenia), umiarkowane (2 stopień nasilenia), poważne (3. stopnia nasilenia).</p> <p>[Kieninger 2010, Prymula 2017/Carmona Martinez 2019, Vesikari 2017a].</p>	
Definicje stopni nasilenia poszczególnych odczynów poszczepiennych		
Punkt końcowy	Definicja	
Ból	3. stopnia	ból wywołujący płacz dziecka, pojawiający się w momencie dotknięcia/poruszenia kończyn ²
	3. stopnia	ból pojawiający się w momencie dotknięcia/poruszenia kończyn lub spontanicznie ³
Zaczerwienienie i obrzęk	ogółem	obecny; łagodny (0.5–2.0 cm), umiarkowany (2.5–7.0 cm), poważny (>7.0 cm) ¹
	3. stopnia	średnica zmiany w miejscu iniekcji ≥30 mm ²
Gorączka	3. stopnia	pomiar <i>per rectum</i> >40°C; pomiar ucha/pachwina/usta >39.5°C ¹ pomiar pachwina >39.0°C ²
	ogółem	brak <38.0°C; łagodna ≥38.0°C - <39.0°C; umiarkowana >39.0°C - <40.0°C; poważna >40°C ¹
	ogółem	pomiar pachwina ≥37.5°C ³
Senność	3. stopnia	zaburzająca codzienną aktywność ^{2,3}
Utrata apetytu	3. stopnia	zaprzestanie przyjmowania posiłków ^{2,3}
Drażliwość	3. stopnia	drażliwość trudna do opanowania lub zaburzająca codzienną aktywność ^{2,3}

¹ Kieninger 2010; ² Prymula 2017/Carmona Martinez 2019; ³ Vesikari 2017a

W ocenie skuteczności klinicznej włączonych badań oceniono takie punkty końcowe jak: wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji oraz średnią geometryczną stężenia (GMC) lub miana przeciwciał (GMT). Zarówno seroprotekcja, jak i średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana (GMT) swoistych przeciwciał w surowicy znajdują się wśród surogatów, właściwych do oceny w badaniach klinicznych z użyciem szczepionek, wymienianych przez ekspertów EMA.

Analiza bezpieczeństwa zawiera ocenę takich punktów końcowych jak: ciężkie zdarzenia niepożądane, utraty dzieci z badania ogółem, miejscowe/ogólne odczyny poszczepienne (z podziałem na spodziewane i niespodziewane). W przypadku oceny analizowanych odczynów poszczepiennych określono związek przyczynowy z analizowaną szczepionką.

Zastosowany w badaniach czas obserwacji wydaje się być słuszny i wystarczający do przedstawienia immunogenności (1 miesiąc po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego lub uzupełniającego) oraz profilu bezpieczeństwa (do 1 miesiąca po przyjęciu szczepienia pierwotnego/uzupełniającego).

13.4. Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną w próbach klinicznych *Kieninger 2010* [38] (z dodatkową publikacją *Gimenez-Sanchez 2011* [25]), *Prymula 2017* [68] oraz *Vesikari 2017a* [92]. oceniano na podstawie pomiaru poziomu przeciwciał w próbkach krwi pobranych 1 miesiąc po serii szczepienia pierwotnego oraz 1 miesiąc po szczepieniu uzupełniającym.

Miano przeciwciał anty-D, anty-T, anty-PRP, anty-FHA, anty-PRP oraz anty-HBs oznaczano wykorzystując test immunoenzymatyczny ELISA (ang. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). W przypadku oznaczenia miana przeciwciał anty-polio (typ 1, 2, 3) wykorzystano test seroneutralizacji. Szczegółowe granice mian wyznaczające seroprotekcję zamieszczono w tabeli.

Tabela 172 Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/odpowiedź na szczepienie (*Kieninger 2010*, *Prymula 2017*, *Vesikari 2017a*)

Rodzaj przeciwciał	Metoda oceny	Poziom przeciwciał/antytoksyn	Status serologiczny
anty-błonica	ELISA	≥ 0,1 IU/ml	Seroprotekcja
anty-tężec	ELISA	≥ 0,1 IU/ml	Seroprotekcja
anty-PRP	ELISA	≥ 0,15 µg/ml [^] ≥ 1,0 µg/ml ^{^^}	Seroprotekcja
anty-HBs	ELISA	≥ 10 mIU/ml	Seroprotekcja
anty-polio	typ 1	Test seroneutralizacji	Rozcieńczenie ≥ 1:8
	typ 2		
	typ 3		
anty-krztusiec	anty-PT	ELISA	≥ 5 EL U/ml
	Anty-FHA		
	anty-PRN		

[^]Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca krótkotrwałą ochronę. ^{^^}Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca długotrwałą ochronę. Stężenie przeciwciał powyżej wskazanego poziomu zostało uznane za zapewniające ochronę dla wszystkich antygenów za wyjątkiem antygenów krztuśca. W przypadku krztuśca oceniano odpowiedź na szczepienie (VR), która definiowana jest, jako pojawienie się przeciwciał u dzieci seronegatywnych przed szczepieniem oraz utrzymanie się przynajmniej poziomu przeciwciał sprzed szczepienia u dzieci seropozytywnych.

13.4.1. Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji/ odpowiedź na szczepienie)

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki wskaźnika seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki *Infanrix hexa* w koadministracji ze szczepionką przeciwko pneumokokom (PCV13, *Prevenar 13*) po 1 miesiącu od momentu zakończenia schematu szczepienia pierwotnego.

Tabela 173 Immunogenność: Wskaźniki seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki *Infanrix hexa* w koadministracji ze szczepionką *Prevenar 13* w schemacie szczepienia pierwotnego (*Kieninger 2010 - Gimenez-Sanchez 2011, Prymula 2017, Vesikari 2017a*)

Rodzaj przeciwciał		Badanie	Infanrix hexa + Prevenar 13			GRADE ¹	
			N	%	(95% CI)		
anty-błonica	≥0,1 IU/ml	<i>Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011)</i>	272	89,7	(85,5; 93,0)	Niska	
		<i>Prymula 2017</i>	60	100	(94,0; 100)	Niska	
		<i>Vesikari 2017a*</i>	219	100	(98,3; 100)	Niska	
anty-tężec	≥0,1 IU/ml	<i>Prymula 2017</i>	60	100	(94,0; 100)	Niska	
		<i>Vesikari 2017a*</i>	219	100	(98,3; 100)	Niska	
anty-PRP	≥0,15 µg/ml	<i>Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011)</i>	267	89,5	(85,5; 92,9)	Niska	
		<i>Prymula 2017</i>	60	96,7	(88,5; 99,6)	Niska	
		<i>Vesikari 2017a*</i>	219	88,5	(83,5; 92,4)	Niska	
anty-HBs		<i>Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011)</i>	277	94,9	(91,7; 97,2)	Niska	
		<i>Prymula 2017</i>	48	97,9	(88,9; 99,9)	Niska	
		<i>Vesikari 2017a*</i>	219	98,1	(95,2; 99,5)	Niska	
anty-polio	typ 1	<i>Prymula 2017</i>	41	100	(91,4; 100)	Niska	
		<i>Vesikari 2017a*</i>	219	97,5	(94,4; 99,2)	Niska	
	typ 2	<i>Prymula 2017</i>	42	100	(91,6; 100)	Niska	
		<i>Vesikari 2017a*</i>	219	93,4	(89,0; 96,4)	Niska	
	typ 3	<i>Prymula 2017</i>	41	100	(81,4; 100)	Niska	
		<i>Vesikari 2017a*</i>	219	98,9	(96,2; 99,9)	Niska	
anty-krztusiec	anty-PT	<i>Prymula 2017</i>	59	98,3	(90,9; 100)	Niska	
		<i>Vesikari 2017a*</i>	219	100	(98,3; 100)	Niska	
	anty-FHA	<i>Prymula 2017</i>	60	100	(94,0; 100)	Niska	
		<i>Vesikari 2017a*</i>	219	100	(98,3; 100)	Niska	
	anty-PRN	<i>Prymula 2017</i>	60	100	(94,0; 100)	Niska	
		<i>Vesikari 2017a*</i>	219	100	(98,3; 100)	Niska	
	Odpowiedź szczepionkowa (VR)						
	anty-krztusiec	anty-PT	<i>Vesikari 2017a*</i>	198	99,0	(96,6; 99,9)	Niska
anty-FHA		<i>Vesikari 2017a*</i>	198	98,1	(95,1; 99,5)	Niska	
anty-PRN		<i>Vesikari 2017a*</i>	198	94,3	(90,2; 97,0)	Niska	

*ATP – according to protocol; ¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

Oceniany w badaniach wskaźnik seroprotekcji jak i odpowiedź na szczepienie, w analizowanych grupach osiągnęły wysoki poziom.

W analizowanych grupach terapeutycznych Infanrix hexa + Prevenar 13, po pełnym cyklu szczepienia pierwotnego w grupie dzieci uzyskano całkowity ochronny poziom (100%) dla antygenów: błonica (*Prymula 2017, Vesikari 2017a*), tężec (*Prymula 2017, Vesikari 2017a*), polio typ 1, 2, 3 (*Prymula 2017*), krztusiec anty-PT (*Vesikari 2017a*) i anty-FHA (*Prymula 2017, Vesikari 2017a*) oraz anty-PRN (*Prymula 2017, Vesikari 2017a*). W przypadku pozostałych antygenów wskaźnik seroprotekcji wynosił powyżej 90% dla antygenów: anty-HBs (*Kieninger 2010, Prymula 2017, Vesikari 2017a*), anty-PRP (*Prymula 2017*), polio typ 1, 2, 3 (*Vesikari 2017a*), krztusiec anty-PT (*Prymula 2017*) oraz dla antygenów błonica (*Kieninger 2010*) oraz anty-PRP (*Kieninger 2010, Vesikari 2017a*) prawie 90%. Tymczasem oceniania jedynie w badaniu *Vesikari 2017a* odpowiedź szczepionkowa na antygeny krztuśca (anty-PT, anty-FHA, anty-PRN) uzyskała poziom powyżej 90%.

Poniżej w tabeli zamieszczono wyniki wskaźnika seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką przeciwko pneumokokom (PCV13, Prevenar 13) po 1 msc od momentu zakończenia szczepienia uzupełniającego.

Tabela 174 Immunogenność: Wskaźniki seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką Prevenar 13 w schemacie szczepienia uzupełniającego (*Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011), Prymula 2017, Vesikari 2017a*)

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Infanrix hexa + Prevenar 13			GRADE ¹	
		N	%	(95% CI)		
anty-błonica	≥0,1 IU/ml	<i>Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011)</i>	269	100	(98,6; 100)	Niska
		<i>Prymula 2017</i>	48	100	(92,6; 100)	Niska
		<i>Vesikari 2017a* (I; II)</i>	90	100	(96,0; 100)	Niska
			118	100	(96,9; 100)	Niska
anty-tężec	≥0,1 IU/ml	<i>Prymula 2017</i>	48	100	(92,6; 100)	Niska
		<i>Vesikari 2017a* (I; II)</i>	90	100	(96,0; 100)	Niska
			118	100	(96,9; 100)	Niska
anty-PRP	≥0,15 µg/ml	<i>Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011)</i>	252	100	(98,5; 100)	Niska
		<i>Prymula 2017</i>	48	97,9	(88,9; 99,9)	Niska
		<i>Vesikari 2017a* (I; II)</i>	90	100	(96; 100)	Niska
			118	99,2	(95,4; 100)	Niska
	≥1,0 µg/ml	<i>Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011)</i>	267	99,6	(97,8; 100)	Niska
anty-HBs		<i>Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011)</i>	271	99,3	(97,4; 99,9)	Niska
		<i>Prymula 2017</i>	64	98,4	(91,6; 100)	Niska
		<i>Vesikari 2017a* (I; II)</i>	90	100	(95,7; 100)	Niska
			118	99,1	(95,3; 100)	Niska

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Infanrix hexa + Prevenar 13			GRADE ¹	
		N	%	(95% CI)		
anty-polio	typ 1	<i>Prymula 2017</i>	41	100	(91,4; 100)	Niska
		<i>Vesikari 2017a*</i> (I; II)	90	100	(95,8; 100)	Niska
			118	99,0	(94,7; 100)	Niska
	typ 2	<i>Prymula 2017</i>	38	100	(90,7; 100)	Niska
		<i>Vesikari 2017a*</i> (I; II)	90	100	(95,3; 100)	Niska
			118	100	(95,8; 100)	Niska
	typ 3	<i>Prymula 2017</i>	39	100	(91,0; 100)	Niska
		<i>Vesikari 2017a*</i> (I; II)	90	97,3	(90,5; 99,7)	Niska
			118	100	(96,3; 100)	Niska
anty-krztusiec	anty-PT	<i>Prymula 2017</i>	48	100	(92,6; 100)	Niska
		<i>Vesikari 2017a*</i> (I; II)	90	100	(95,9; 100)	Niska
			118	100	(96,9; 100)	Niska
	anty-FHA	<i>Prymula 2017</i>	48	100	(92,6; 100)	Niska
		<i>Vesikari 2017a*</i> (I; II)	90	100	(96,0; 100)	Niska
			118	100	(96,9; 100)	Niska
	anty-PRN	<i>Prymula 2017</i>	48	100	(92,6; 100)	Niska
		<i>Vesikari 2017a*</i> (I; II)	90	100	(95,9; 100)	Niska
			118	100	(96,9; 100)	Niska

*ATP – according to protocol; I – przed zmianą protokołu (zmiana protokołu nie miała wpływu na schemat interwencji w analizowanej grupie); II – po zmianie protokołu (zmiana protokołu nie miała wpływu na schemat interwencji w analizowanej grupie); ¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

Oceniane w badaniach wskaźniki seroprotekcji jak i odpowiedź na szczepienie, w fazie uzupełniającej immunizacji osiągnęły wysoki poziom.

W analizowanych grupach terapeutycznych *Infanrix hexa* + *Prevenar 13*, po szczepieniu uzupełniającym u dzieci uzyskano całkowity ochronny poziom (100%) dla antygenów: błonica (*Kieninger 2010*, *Prymula 2017*, *Vesikari 2017a I i II*), tężec (*Kieninger 2010*, *Prymula 2017*, *Vesikari 2017a I i II*), anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ (*Kieninger 2010*, *Vesikari 2017a I*), anty-HBs (*Vesikari 2017a II*), polio typ 1 (*Prymula 2017*, *Vesikari 2017a I*), polio typ 2 (*Kieninger 2010*, *Prymula 2017*, *Vesikari 2017a I i II*), polio typ 3 (*Prymula 2017*, *Vesikari 2017a II*), krztusiec anty-PT, anty-FHA oraz anty-PRN (*Kieninger 2010*, *Prymula 2017*, *Vesikari 2017a*).

W odniesieniu do pozostałych antygenów wskaźnik seroprotekcji wynosił powyżej 90% dla antygenów: anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ (*Kieninger 2010*), anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ (*Prymula 2017*, *Vesikari 2017a II*), anty-HBs (*Kieninger 2010*, *Prymula 2017*, *Vesikari 2017a II*), polio typ 3 (*Vesikari 2017a I*).

13.4.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)

Średnie geometryczne miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC) zamieszczone w analizowanych badaniach przedstawiono w tabelach poniżej. Dane przedstawione poniżej dotyczą fazy pierwotnej badania, gdzie zastosowano schemat 3-dawkowy Infanrix hexa + Prevenar 13.

Tabela 175 Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC) po podaniu trzech dawek szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką Prevenar 13 w schemacie szczepienia pierwotnego (Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011), Prymula 2017, Vesikari 2017a)

Rodzaj przeciwciał		Badanie	Infanrix hexa + Prevenar 13		GRADE ¹
			N	GMC/GMT (95% CI)	
anty-błonicy	≥0,1 IU/ml	Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011)	272	0,36 (0,32; 0,41)	Niska
		Prymula 2017	60	2,933 (2,464; 3,492)	Niska
		Vesikari 2017a*	219	1,839 (1,686; 2,005)	Niska
anty-tężca	≥0,1 IU/ml	Prymula 2017	60	1,416 (1,166; 1,719)	Niska
		Vesikari 2017a*	219	1,947 (1,818; 2,085)	Niska
anty-PRP	≥0,15 µg/ml	Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011)	267	1,23 (1,03; 1,46)	Niska
		Prymula 2017	60	0,963 (0,690; 1,344)	Niska
		Vesikari 2017a*	219	1,082 (0,884; 1,324)	Niska
anty-HBs	m IU/ml	Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011)	277	145,19 (122,62; 171,92)	Niska
		Prymula 2017	48	877,4 (597,0; 1289,4)	Niska
		Vesikari 2017a*	219	799,0 (662,2; 964,0)	Niska
anty-polio	typ 1	Prymula 2017	41	173,7 (128,9; 234,0)	Niska
		Vesikari 2017a*	219	143,8 (117,7; 175,7)	Niska
	typ 2	Prymula 2017	42	148,4 (101,1; 217,9)	Niska
		Vesikari 2017a*	219	81,0 (65,1; 101,0)	Niska
	typ 3	Prymula 2017	41	538,6 (413,6; 701,4)	Niska
		Vesikari 2017a*	219	221,7 (176,1; 279,2)	Niska
anty-krztusiec	anty-PT	Prymula 2017	59	64,6 (53,2; 78,3)	Niska
		Vesikari 2017a*	219	73,2 (67,7; 79,2)	Niska
	anty-FHA	Prymula 2017	60	188,6 (156,4; 227,5)	Niska
		Vesikari 2017a*	219	210,6 (194,1; 228,6)	Niska
	anty-PRN	Prymula 2017	60	87,2 (70,6; 107,5)	Niska
		Vesikari 2017a*	219	106,6 (96,6; 117,8)	Niska

¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia; *ATP – according to protocol; Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011), Prymula 2017 – GMC; Vesikari 2017a – GMC/GMT

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki uzyskane po fazie szczepienia uzupełniającego.

Tabela 176 Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC) po podaniu szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką Prevenar 13 w schemacie szczepienia uzupełniającego (Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011), Prymula 2017, Vesikari 2017a)

Rodzaj przeciwciał		Badanie	Infanrix hexa + Prevenar 13		GRADE ¹
			N	GMC/GMT (95% CI)	
anty-błonika	≥0,1 IU/ml	<i>Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011)</i>	269	2,67 (2,44; 2,93)	Niska
		<i>Prymula 2017</i>	48	8,290 (6,943; 9,899)	Niska
		<i>Vesikari 2017a* (I; II)</i>	90	6,772 (5,987; 7,777)	Niska
			118	7,192 (6,419; 8,059)	Niska
anty-tężec	≥0,1 IU/ml	<i>Prymula 2017</i>	48	5,040 (4,074; 6,234)	Niska
		<i>Vesikari 2017a* (I; II)</i>	90	5,571 (4,869; 6,374)	Niska
			118	5,993 (5,222; 6,878)	Niska
anty-PRP	≥0,15 µg/ml	<i>Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011)</i>	252	11,79 (10,36; 13,41)	Niska
		<i>Prymula 2017</i>	48	12,853 (8,301; 19,899)	Niska
		<i>Vesikari 2017a* (I; II)</i>	90	17,099 (12,966; 22,55)	Niska
			118	17,429 (13,429; 22,620)	Niska
anty-HBs	m IU/ml	<i>Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011)</i>	271	1118,05 (935,26; 1336,56)	Niska
		<i>Prymula 2017</i>	64	3116,4 (2142,5; 4533,0)	Niska
		<i>Vesikari 2017a* (I; II)</i>	90	2685,7 (1868,8; 3859,7)	Niska
			118	3711,4 (2729,7; 5046,1)	Niska
anty-poliio	typ 1	<i>Prymula 2017</i>	41	1233,2 (898,9; 1691,9)	Niska
		<i>Vesikari 2017a* (I; II)</i>	90	902,1 (698,4; 1165,0)	Niska
			118	1396,2 (1091,8; 1760,0)	Niska
	typ 2	<i>Prymula 2017</i>	38	2284,8 (1705,1; 3061,6)	Niska
		<i>Vesikari 2017a* (I; II)</i>	90	1184,9 (901,1; 1558,1)	Niska
			118	1537,2 (1191,0; 1984,1)	Niska
	typ 3	<i>Prymula 2017</i>	39	2820,0 (2127,9; 3737,4)	Niska
		<i>Vesikari 2017a* (I; II)</i>	90	1120,7 (793,0; 1583,9)	Niska
			118	2376,4 (1874,2; 3013,2)	Niska

Rodzaj przeciwciał		Badanie	Infanrix hexa + Prevenar 13		GRADE ¹
			N	GMC/GMT (95% CI)	
anty-krztusiec	anty-PT	<i>Prymula 2017</i>	48	85,2 (70,3; 103,2)	Niska
		<i>Vesikari 2017a*</i> (I; II)	90	96,0 (83,5; 110,3)	Niska
			118	132,6 (114,9; 153,0)	Niska
	anty-FHA	<i>Prymula 2017</i>	48	376,7 (322,6; 439,8)	Niska
		<i>Vesikari 2017a*</i> (I; II)	90	423,0 (368,1; 485,9)	Niska
			118	582,9 (517,1; 657,1)	Niska
	anty-PRN	<i>Prymula 2017</i>	48	197,3 (154,3; 252,2)	Niska
		<i>Vesikari 2017a*</i> (I; II)	90	372,9 (309,3; 449,5)	Niska
			118	401,1 (342,2; 470,0)	Niska

¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia; *ATP – according to protocol; I – przed zmianą protokołu (zmiana protokołu nie miała wpływu na schemat interwencji w analizowanej grupie); II – po zmianie protokołu (zmiana protokołu nie miała wpływu na schemat interwencji w analizowanej grupie); *Kieninger 2010* (*Gimenez Sanchez 2011*), *Prymula 2017* – GMC; *Vesikari 2017a* – GMC/GMT

13.5. Bezpieczeństwo

W zidentyfikowanych próbach klinicznych wystąpienie spodziewanych NOP o charakterze miejscowym (ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji) oraz ogólnym (gorączka, senność, drażliwość, utrata apetytu) było oceniane w dniu szczepienia oraz w 4-dniowym (*Kieninger 2010*, *Carmona Martinez 2019*, *Vesikari 2017a* w fazie uzupełniającej) i w 7-dniowym okresie *follow-up* (*Prymula 2017*, *Vesikari 2017a* w fazie pierwotnej). Przez okres 31 dni po szczepieniu odnotowywano wystąpienia niespodziewanych odczynów poszczepiennych oraz oceniano ich możliwy związek z otrzymanym szczepieniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane były rejestrowane przez cały okres trwania badania.

13.5.1. Zgony

W ocenianych badaniach w grupach koadministracji szczepionki *Infanrix hexa* z *Prevenar 13* (*Kieninger 2010*, *Prymula 2017*, *Carmona Martinez 2019*, *Vesikari 2017a*) nie odnotowano żadnego przypadku zgonu.

13.5.2. Utraty pacjentów z badania

We włączonych do analizy badaniach (*Kieninger 2010*, *Prymula 2017/ Carmona Martinez 2019*, *Vesikari 2017a*) przedstawiono utraty pacjentów w okresie szczepienia pierwotnego i szczepienia uzupełniającego.

W grupach terapeutycznych, gdzie zastosowano schemat *Infanrix hexa* + *Prevenar 13*, odnotowano niewielką utratę dzieci w fazie immunizacji pierwotnej (schemat 3-dawkowy). W badaniu *Kieninger 2010*, spośród zrandomizowanych 302 dzieci, dwoje w ogóle nie rozpoczęło badania. W czasie trwania fazy pierwotnej, u 2 dzieci naruszono protokół badania, u 3 wycofano zgodę za sprawą decyzji rodziców/opiekunów, z 1 utracono kontakt w okresie *follow-up* oraz u z 1 dzieckiem nie powrócono do realizacji schematu. Po fazie szczepienia pierwotnego nastąpiły 2 naruszenia protokołu, 1 wycofanie zgody rodziców/opiekunów oraz 1 dziecko nie

powróciło z opiekunami, oraz 1 dziecko nie powróciło do kontroli po przyjęciu dawki uzupełniającej. W próbie klinicznej *Prymula 2017*, spośród 143 pacjentów dziecięcych w grupie Prevenar 13, jedno nie rozpoczęło immunizacji, a kolejne 2 dzieci opuściło badanie w fazie pierwotnej z powodów innych niż wystąpienie działań niepożądanych. Natomiast w publikacji do powyższego badania (*Carmona Martinez 2019*) w fazie szczepienia pierwotnego utracono 6 dzieci (3 pts z powodu wycofania zgodny, 1 dziecko utracono z okresu obserwacji oraz 1 z powodu przyjęcia dawki szczepionki w inny terminie) oraz w fazie szczepienia uzupełniającego utracono 19 dzieci. W badaniu *Vesikari 2017a* spośród 239 dzieci, w fazie pierwotnej badania, wycofano jedynie 1 zgodę na udział w próbie. Na dalszym etapie badania nie nastąpiły żadne rezygnacje.

W analizowanych badaniach *Kieninger 2010*, *Prymula 2017* oraz *Vesikari 2017a* w grupie *Infanrix hexa* + *Prevenar 13* nie odnotowano żadnych rezygnacji związanych z wystąpieniem niepożądanych odczynów poszczepiennych.

13.5.3. Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne

W znajdującej się poniżej tabeli przedstawiono liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne (SAEs).

Tabela 177 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym (*Kieninger 2010*, *Prymula 2017/ Carmona Martinez 2019*, *Vesikari 2017a*)

Badanie	Ciężkie NOP	Infanrix hexa + Prevenar 13	GRADE ¹
		% (n/N)	
<i>Kieninger 2010</i>	Ogółem (pierwotne + uzupełniające)	0 (0/300)	Niska
<i>Prymula 2017</i>	Po 3 dawkach	3,3* (14/426)	
	Po szczepieniu uzupełniającym	2,1* (3/140)	
<i>Carmona Martinez 2019</i>	Po 3 dawkach	10* (24/241 [^])	
	Po szczepieniu uzupełniającym		
<i>Vesikari 2017a</i>	Po 3 dawkach	1,7* (4/239)	
	Po szczepieniu uzupełniającym	0 (0/118)	

¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia; * obliczono na podstawie dostępnych danych; [^]wyniki przedstawione na wszystkich zrandomizowanych pacjentów do grupy *Infanrix hexa*+*Prevenar13*

W badaniu *Kieninger 2010* w grupie koadministracji szczepionki *Infanrix hexa* z *Prevenar 13*, nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiego zdarzenia niepożądanego (SAE) związanego z przyjętą immunizacją, zarówno w fazie początkowej jak i po przyjęciu dawki uzupełniającej.

W próbie *Prymula 2017* w grupie koadministracji *Infanrix hexa* z *Prevenar 13* odnotowano tylko jeden przypadek ciężkiego zdarzenia niepożądanego, niezwiązanego przyczynowo z przyjętym szczepieniem (oparzenie termalne), który nie ustąpił z końcem obserwacji klinicznej.

Autorzy publikacji *Vesikari 2017a* w grupie koadministracji *Infanrix hexa* z *Prevenar 13* odnotowali ciężkie NOP u 4 dzieci, nie zostały one jednak uznane za związane z przeprowadzonym szczepieniem.

13.5.4. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W badaniu *Kieninger 2010* występowanie miejscowych odczynów poszczepiennych odnotowano jedynie w związku z podaniem szczepionki pneumokokowej, co nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

W badaniu *Prymula 2017/Carmona Martinez 2019* oceniano częstość występowania spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych o charakterze miejscowym w okresie 4 - 7 dni, związanych z podaniem koadministracji *Prevenar 13 + Infanrix hexa*. Przedstawione odsetki z badania *Prymula 2017* zostały odczytane z wykresów.

Tabela 178 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (*Prymula 2017*)

Badanie	Miejscowe NOP		Infanrix hexa + Prevenar 13	GRADE ¹	
	Parametr	Dawka	%		
<i>Prymula 2017</i>	Ból	Ogółem	1. dawka	25,2	Niska
			2. dawka	26,0	
			3. dawka	26,7	
			Po 3. dawkach	26,9	
			Po dawce uzupełniającej	45,7	
		3. stopnia	1. dawka	-	
			2. dawka	1,3	
			3. dawka	0,6	
			Po 3. dawkach	0,6	
			Po dawce uzupełniającej	2,1	
	Zaczerwienienie	Ogółem	1. dawka	27,5	
			2. dawka	35,7	
			3. dawka	39,4	
			Po 3. dawkach	34,1	
			Po dawce uzupełniającej	40,6	
		3. stopnia	1. dawka	1,3	
			2. dawka	-	
			3. dawka	0,6	
Po 3. dawkach			0,5		
Po dawce uzupełniającej			4,9		
Obrzęk	Ogółem	1. dawka	18,9		
		2. dawka	22,4		
		3. dawka	26,7		
		Po 3. dawkach	22,7		
		Po dawce uzupełniającej	36,3		
	3. stopnia	1. dawka	2,1		
		2. dawka	2,1		
		3. dawka	2,1		
		Po 3. dawkach	2,1		
		Po dawce uzupełniającej	6,3		

¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

Tabela 179 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (*Carmona Martinez 2019*)

Badanie	Miejscowe NOP		Infanrix hexa + Prevenar 13	GRADE ¹	
	Parametr	Okres obserwacji	N/n (%)		
<i>Carmona Martinez 2019</i>	Ból	Ogółem	Po 3. dawkach	706/250 (35,4)	Niska
			Po dawce uzupełniającej	231/110 (47,6)	
		3. stopnia	Po 3. dawkach	706/15 (2,1)	
			Po dawce uzupełniającej	231/8 (3,5)	
	Zaczerwienie	Ogółem	Po 3. dawkach	706/239 (33,9)	Niska
			Po dawce uzupełniającej	231/107 (46,3)	
		3. stopnia	Po 3. dawkach	706/2 (0,3)	
			Po dawce uzupełniającej	231/5 (2,2)	
	Obrzęk	Ogółem	Po 3. dawkach	706/157 (22,2)	Niska
			Po dawce uzupełniającej	231/85 (36,8)	
		3. stopnia	Po 3. dawkach	706/6 (0,8)	
			Po dawce uzupełniającej	231/7 (3,0)	

¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

W badaniu *Prymula 2017/Carmona Martinez 2019* po podaniu 3 dawek immunizacji *Infanrix hexa + Prevenar 13* najczęściej odnotowywanym objawem miejscowym było ból i zaczerwienienie (33,9% do ponad 35% dawek), natomiast objawem miejscowym w stopniu 3. był ból i obrzęk i dotyczył niewiele odpowiednio 2,1% i 2,2% przyjętych dawek. Po fazie uzupełniającej badania najczęściej raportowano ból w miejscu podania oraz w stopniu 3. wystąpienie obrzęku (*Prymula 2017*) i ból (*Carmona Martinez 2019*).

W kolejnej tabeli przedstawiono niepożądane odczyny poszczepienne o charakterze miejscowym, wyrażone odsetkiem pacjentów, jakie odnotowano w grupie pacjentów *Infanrix hexa* w koadministracji z *Prevenar 13*, w próbie klinicznej *Vesikari 2017a*. Oceniano częstość występowania spodziewanych NOP w okresie 7 dni w fazie początkowej oraz 4 dni w fazie uzupełniającej immunizacji (*booster*). Autorzy określali spodziewane NOP jako potencjalnie związane z immunizacją. Przedstawione odsetki z badania *Vesikari 2017a* w większości przypadków zostały odczytane z wykresów.

Tabela 180 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek pacjentów, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (*Vesikari 2017a*)

Badanie	Miejscowe NOP		Infanrix hexa + Prevenar 13		GRADE ¹
			Ogółem, %	3. stopnia, %	
<i>Vesikari 2017a</i>	Ból	3. dawka	65,1	9,9	Niska
		uzupełniająca	(I) 63,6 (II) 51,6	(I) 4,1 (II) 4,8	
	Zaczerwienienie	3. dawka	54,0	8,0	
		uzupełniająca	(I) 59,5 (II) 32,2	(I) 9,9 (II) 6,5	
	Obrzęk	3. dawka	48,1	16,5	
		uzupełniająca	(I) 48,4 (II) 30,5	(I) 19,2 (II) 4,8	

¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia; wartości pogrubione zostały przedstawione w publikacji *Vesikari 2017a*

Autorzy w badaniu *Vesikari 2017a* wskazują, że ból w miejscu podania należał do najczęściej zgłaszanych miejscowych NOP, natomiast spośród NOP 3. stopnia, u dzieci najczęściej obserwowano obrzęk.

13.5.5. Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne

W tabelach poniżej zamieszczono liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano niepożądane odczyny poszczepienne o charakterze ogólnym. W tabeli przedstawiono dane dotyczące występowania gorączki o różnym nasileniu, które raportowano do 4 dnia po każdym szczepieniu (*Kieninger 2010*).

Tabela 181 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły spodziewane ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w postaci gorączki (*Kieninger 2010*)

Badanie	Gorączka**		Infanrix hexa + Prevenar 13	GRADE ¹
	Postać	Dawka	% (n/N)	
<i>Kieninger 2010*</i>	≥38°C - ≤39°C	1. dawka	43,5 (117/269)	Niska
		2. dawka	46,8 (116/248)	
		3. dawka	46,3 (112/242)	
		uzupełniająca	58,7 (121/206)	
	>39°C - ≤40°C	1. dawka	4,2 (11/260)	
		2. dawka	8,8 (21/238)	
		3. dawka	3,7 (8/216)	
		uzupełniająca	12,6 (22/174)	
	>40°C	1. dawka	0 (0/259)	
		2. dawka	0 (0/233)	
		3. dawka	0,9 (2/216)	
		uzupełniająca	0,6 (1/166)	

*n – liczba pacjentów, u których odnotowano wybrane zdarzenie; ** według pomiaru *per rectum*; ¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

W badaniu *Kieninger 2010* wskazano, że odpowiednio u 20,2%, 28,3%, 20,8% po dawce 1., 2., i 3., oraz w dawce uzupełniającej w przypadku 32,1% dzieci podano leki przeciwgorączkowe w celu opanowania objawów chorobowych. Natomiast leki przeciwgorączkowe profilaktycznie podano odpowiednio u 8,8%, 10,1%, 10,0% oraz 18,0% dzieci (dawka 1., 2., 3., oraz uzupełniająca).

W próbie klinicznej *Vesikari 2017a* oceniano częstość występowania spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych w okresie 7 dni w fazie początkowej oraz 4 dni w fazie uzupełniającej immunizacji (*booster*), związanych z podaniem koadministracji *Infanrix hexa* + *Prevenar 13*. Autorzy określili spodziewane NOP jako potencjalnie związane z immunizacją. Przedstawione odsetki z badania *Vesikari 2017a* w większości zostały odczytane z wykresów.

Tabela 182 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek pacjentów, u których wystąpiły spodziewane ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w postaci gorączki (*Vesikari 2017a*)

Badanie	Gorączka		Infanrix hexa + Prevenar 13	GRADE ¹
	Rodzaj	Dawka	%	
<i>Vesikari 2017a</i>	Ogółem	Po 3. dawkach	58,8	Niska
		Po dawce uzupełniającej I	37,4	
		Po dawce uzupełniającej II	41,9	
	3. stopnia	Po 3. dawkach	1,7	
		Po dawce uzupełniającej I	-	
		Po dawce uzupełniającej II	-	

¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia; I – przed zmianą protokołu (zmiana protokołu nie miała wpływu na schemat interwencji w analizowanej grupie); II – po zmianie protokołu (zmiana protokołu nie miała wpływu na schemat interwencji w analizowanej grupie); wartości pogrubione zostały przedstawione w publikacji *Vesikari 2017a*

Autorzy badania *Vesikari 2017a* określili, że prawie wszystkie przypadki gorączki ogółem po dawce uzupełniającej wynikały z zastosowanej immunizacji. W badaniu gorączka 3. stopnia. po podaniu 3 dawek szczepienia dotyczyła jedynie niecałych 2% przypadków w grupie *Infanrix hexa* + *Prevenar 13*. W dalszej fazie immunizacji nie odnotowano przypadków gorączki 3. stopnia.

W próbie klinicznej *Prymula 2017* określono częstość występowania spodziewanych ogólnych niepożądanych odczynów poszczepiennych w okresie 7 dni, związanych z podaniem koadministracji *Infanrix hexa* + *Prevenar 13*. Przedstawione odsetki z badania *Prymula 2017* w zakresie wystąpienia gorączki zostały odczytane z wykresów.

Tabela 183 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły spodziewane ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w postaci gorączki (*Prymula 2017*)

Badanie	Gorączka		Infanrix hexa + Prevenar 13	GRADE ¹
	Rodzaj	Dawka	%	
<i>Prymula 2017</i>	Ogółem	1. dawka	19,8	Niska
		2. dawka	26,8	
		3. dawka	21,0	
		Po 3. dawkach	22,5	
		Po dawce uzupełniającej	37,9	

¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

W badaniu *Prymula 2017* wśród pacjentów, którym podano immunizację *Infanrix hexa* + *Prevenar 13* nie odnotowano wystąpienia gorączki 3. stopnia (pomiar *per rectum* >40°C; pomiar ucho/pachwina/usta >39,5°C).

W znajdującej się poniżej tabeli przedstawiono niepożądane odczyny poszczepienne o ogólnym charakterze, jakie odnotowano w grupie pacjentów, którzy przyjmowali *Infanrix hexa* w koadministracji z *Prevenar 13*. W badaniu *Kieninger 2010* zdarzenia odnotowywano w okresie do 4 dni od podania dawki. W próbie klinicznej *Vesikari 2017a* oceniano częstość występowania spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych o charakterze ogólnym w okresie 7 dni w fazie początkowej oraz 4 dni w fazie uzupełniającej immunizacji (*booster*). Autorzy określali spodziewane NOP jako potencjalnie związane z immunizacją. Przedstawione odsetki z badania *Vesikari 2017a* zostały odczytane z wykresów.

Tabela 184 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (*Kieninger 2010*, *Vesikari 2017a*)

Ogólne NOP		<i>Kieninger 2010*</i>	<i>Vesikari 2017a</i>		GRADE ¹
		Infanrix hexa + Prevenar 13, % (n/N)	Infanrix hexa + Prevenar 13, %		
			Ogółem	3. stopnia	
Drażliwość	1. dawka	42,5 (117/275)	-		Niska
	2. dawka	47,2 (120/254)	-		
	3. dawka	45,4 (108/238)	80,4	10,7	
	uzupełniająca	55,4 (118/213)	(I) 74,7 (II) 50,0	(I) 2,0 (II) 1,6	
Senność	1. dawka	61,6 (175/284)	-		
	2. dawka	53,9 (139/258)	-		
	3. dawka	49,6 (119/240)	71,9	3,9	
	uzupełniająca	56,4 (114/202)	(I) 47,7 (II) 32,2	(I) 1,2 (II) -	
Redukcja snu	1. dawka	25,2 (67/266)	-		
	2. dawka	23,8 (57/240)	-		
	3. dawka	20,9 (48/230)	-	-	

Ogólne NOP		Kieninger 2010*	Vesikari 2017a		GRADE ¹
		Infanrix hexa + Prevenar 13, % (n/N)	Infanrix hexa + Prevenar 13, %		
			Ogółem	3. stopnia	
	uzupełniająca	31,8 (62/195)	-	-	
Utrata apetytu	1. dawka	33,1 (89/269)	-		
	2. dawka	33,7 (84/249)	-		
	3. dawka	33,1 (78/236)	47,2	-	
	uzupełniająca	43,6 (89/204)	(I) 46,5 (II) 27,4	(I) - (II) 0,7	

*Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

Autorzy badania *Vesikari 2017a* wskazują, że spośród ogólnych NOP to drażliwość występowała wśród dzieci najczęściej, analogicznie było w przypadku ogólnych NOP w stopniu 3. (nie przekraczając poziomu 2% pacjentów).

W próbie klinicznej *Prymula 2017/Carmona Martinez 2019* określono częstość występowania spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych o charakterze ogólnym w okresie od 4 - 7 dni, związanych z podaniem koadministracji *Infanrix hexa + Prevenar 13*. Przedstawione odsetki z badania *Prymula 2017* zostały odczytane z wykresów.

Tabela 185 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (*Prymula 2017*)

Badanie	Ogólne NOP		Infanrix hexa + Prevenar 13	GRADE ¹	
	Parametr	Dawka	%		
<i>Prymula 2017</i>	Senność	Ogółem	1. dawka	54,2	Niska
			2. dawka	46,5	
			3. dawka	33,7	
			Po 3. dawkach	44,7	
			Po dawce uzupełniającej	52,1	
			3. stopnia	1. dawka	
	2. dawka	0,6			
	3. dawka	0,6			
	Po 3. dawkach	1,0			
	Po dawce uzupełniającej	0,6			
	Drażliwość	Ogółem		1. dawka	
			2. dawka	61,3	
3. dawka			50,6		

Utrata apetytu	3. stopnia	Po 3. dawkach	56,6	
		Po dawce uzupełniającej	9,7	
		1. dawka	3,5	
		2. dawka	4,1	
		3. dawka	1,4	
		Po 3. dawkach	3,1	
	Po dawce uzupełniającej	5,8		
	Ogółem	1. dawka	22,5	
		2. dawka	21,0	
		3. dawka	14,8	
		Po 3. dawkach	19,6	
		Po dawce uzupełniającej	40,8	
		3. stopnia	1. dawka	-
			2. dawka	-
3. dawka			1,4	
Po 3. dawkach			0,6	
Po dawce uzupełniającej			1,4	

¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

Tabela 186 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (Carmona Martinez 2019)

Badanie	Ogólne NOP		Infanrix hexa + Prevenar 13	GRADE ¹	
	Parametr	Dawka	N/n (%)		
Carmona Martinez 2019	Senność	Ogółem	Po 3. dawkach	706/327 (46,3)	Niska
			Po dawce uzupełniającej	231/96 (41,6)	
		3. stopnia	Po 3. dawkach	706/23 (3,3)	
			Po dawce uzupełniającej	231/2 (0,9)	
	Drażliwość/ grymaszenie	Ogółem	Po 3. dawkach	706/378 (53,5)	Niska
			Po dawce uzupełniającej	231/129 (55,8)	
		3. stopnia	Po 3. dawkach	706/27 (3,8)	
			Po dawce uzupełniającej	231/9 (3,9)	
		Ogółem	Po 3. dawkach	706/199 (28,2)	Niska

Badanie	Ogólne NOP		Infanrix hexa + Prevenar 13	GRADE ¹
	Parametr	Dawka	N/n (%)	
Utrata apetytu	3. stopnia	Po dawce uzupełniającej	231/61 (26,2)	Niska
		Po 3. dawkach	706/10 (1,4)	
		Po dawce uzupełniającej	231/7 (3,0)	
Gorączka	Ogółem	Po 3. dawkach	706/235 (33,3)	
		Po dawce uzupełniającej	231/75 (32,5)	
	3. stopnia	Po 3. dawkach	706/2 (32,5)	
		Po dawce uzupełniającej	231/2 (0,9)	

¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

Wśród najczęściej odnotowanych miejscowych odczynów poszczepiennych występujących u dzieci w badaniu *Prymula 2017/Carmona Martinez 2019* po cyklu szczepień pierwotnych znalazły się drażliwość i senność. Wśród miejscowych NOP w stopniu 3. najczęściej wskazywano drażliwość (po 3 dawkach ponad 3% oraz po dawce uzupełniającej prawie 6%).

13.5.6. Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne

W badaniu *Prymula 2017/Carmona Martinez 2019* oraz *Vesikari 2017a* raportowano niespodziewanie zdarzenia niepożądane (odczyny poszczepienne) podczas szczepienia pierwotnego oraz szczepienia uzupełniającego odnotowywane w okresie 31 dni. Szczegółowe dane zawarto w tabelach poniżej.

Tabela 187 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek dawek, po których wystąpiły niespodziewane odczyny poszczepienne (*Prymula 2017*)

Badanie	Niespodziewane NOP		Infanrix hexa + Prevenar 13	GRADE ¹
	Rodzaj	Dawka	% (n/N)	
<i>Prymula 2017*</i>	Ogółem	Po 3. dawkach	20,0 (85/426)	Niska
		Po dawce uzupełniającej	24,3 (34/140)	
	3. stopnia	Po 3. dawkach	0,2 (1/426)	
		Po dawce uzupełniającej	2,1 (3/140)	
	związane ze szczepieniem	Po 3. dawkach	0,2 (1/426)	
		Po dawce uzupełniającej	0,7 (1/140)	
	związane ze szczepieniem 3. stopnia.	Po 3. dawkach	0 (0/426)	
		Po dawce uzupełniającej	0 (0/140)	
	wymagające interwencji medycznej	Po 3. dawkach	14,6 (62/426)	
		Po dawce uzupełniającej	20,0 (28/140)	

¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

Tabela 188 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek dawek, po których wystąpiły niespodziewane odczyny poszczepienne (*Carmona Martinez 2019*)

Badanie	Ogólne NOP		Infanrix hexa + Prevenar 13	GRADE ¹	
	Parametr	Dawka	N/n (%)		
<i>Carmona Martinez 2019</i>	Ogółem	Ogółem	Po 3. dawkach	712/168 (23,6)	Niska
			Po dawce uzupełniającej	234/53 (22,6)	
		3. stopnia	Po 3. dawkach	712/6 (0,8)	
			Po dawce uzupełniającej	234/6 (2,6)	
	Związane ze szczepieniem	Ogółem	Po 3. dawkach	712/7 (1,0)	Niska
			Po dawce uzupełniającej	234/2 (0,9)	
		3. stopnia	Po 3. dawkach	712/1 (0,1)	
			Po dawce uzupełniającej	234/2 (0,9)	

¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

W badaniu *Prymula 2017/Carmona Martinez 2019* w grupie *Infanrix hexa + Prevenar 13* niespodziewane NOP dotyczyły około 20% przypadków, jednak spośród nich, jedynie kilka stanowiły działania 3. stopnia (1 (*Prymula 2017*) i 6 (*Carmona Martinez 2019*) w fazie szczepień pierwotnych oraz 3 (*Prymula 2017*) i 6 (*Carmona Martinez 2019*) w fazie uzupełniającej szczepienia). Jako związane ze szczepieniem określono po 1 (*Prymula 2017*) i 7 (*Carmona Martinez 2019*) przypadkach w fazie szczepień pierwotnych oraz uzupełniającej. Interwencji medycznej wymagało prawie 15% przypadków w fazie szczepień pierwotnych oraz 20% w fazie uzupełniającej (*Prymula 2017*).

Poniżej w tabeli przedstawiono odsetek dzieci, u których w badaniu *Vesikari 2017a* odnotowano wystąpienie niespodziewanych NOP.

Tabela 189 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek pacjentów, u których wystąpiły niespodziewane odczyny poszczepienne (*Vesikari 2017a*)

Badanie	Niespodziewane NOP		Infanrix hexa + Prevenar 13	GRADE ¹
	Rodzaj	Dawka	%	
<i>Vesikari 2017a</i>	Ogółem	Po 3. dawkach	66,5	Niska
		Po dawce uzupełniającej	(I) 50,5 (II) -	
	3. stopnia	Po 3. dawkach	6,7	
		Po dawce uzupełniającej	-	
	związane ze szczepieniem	Po 3. dawkach	23,0	
		Po dawce uzupełniającej	-	

¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia; I – przed zmianą protokołu (zmiana protokołu nie miała wpływu na schemat interwencji w analizowanej grupie); II – po zmianie protokołu (zmiana protokołu nie miała wpływu na schemat interwencji w analizowanej grupie).

W badaniu *Vesikari 2017a* w grupie Infanrix hexa + Prevenar 13 w fazie początkowej immunizacji niespodziewane NOP dotyczyły ponad 65% pacjentów, a przypadki niespodziewanych NOP 3. stopnia. odnotowano u prawie 7% dzieci. Jako związane ze szczepieniem określono NOP u 23% dzieci. W fazie uzupełniającej szczepienia wskazano, że w grupie Infanrix hexa + Prevenar 13 niespodziewane NOP odnotowano u ponad 50% dzieci.

14. OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (EKSPERYMENTALNEJ) SZCZEPIONKI INFANRIX HEXA PODAWANEJ W KOADMINISTRACJI ZE SZCZEPIONKAMI PRZECIWKO MENINGOKOKOM

14.1. Wyniki wyszukiwania

W analizie uwzględniono badania, w których szczepionka Infanrix hexa stosowana była w koadministracji ze szczepionkami przeciwko meningokokom, zarejestrowanymi i dostępnymi na terenie Polski zarówno u dzieci urodzonych w terminie jak i urodzonych przedwcześnie. Aktualnie w Polsce dostępne są cztery szczepionki (MEC): Meningitec, NeisVac-C, Nimenrix. W związku z powyższym w niniejszym rozdziale zamieszczono dane dotyczące stosowania szczepionki Infanrix hexa w koadministracji z ww. szczepionkami. W pierwszej kolejności poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności tj. randomizowanych badań klinicznych prowadzonych w schemacie grup równoległych, w których bezpośrednio porównywano: Infanrix hexa + MEC vs Infanrix hexa +/- placebo. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych w których bezpośrednio porównywano: Infanrix hexa + MEC vs Infanrix hexa +/- placebo. W związku z czym do analizy włączono RCT w których jednym z ramion było podawanie szczepionki Infanrix hexa + MEC.

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 4 randomizowane badania kliniczne bez zaślepienia (Tejedor 2004 [85], Tejedor 2006 [83], Schmitt 2007 [75], Wysocki 2010 [95]) spełniające kryteria włączenia do niniejszego rozdziału analizy.

Przedmiotem analizy powyższych badań stanowiła ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) podawanej w koadministracji ze szczepionkami przeciwko meningokokom w populacji zdrowych dzieci.

14.2. Metodyka badań

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę badań dla DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) w koadministracji ze szczepionką przeciw meningokokom (MEC).

Tabela 190 Metodyka badań (Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007, Wysocki 2010)

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/Dawkowanie/Okres obserwacji/Sposób podania	Punkty końcowe																									
Tejedor 2004	Badanie RCT typu open-label (bez zasłepienia), badanie wieloośrodkowe 23 ośrodki w Hiszpanii, ocena w skali JADAD: 2/5 Źródło finansowania: GSK Biologicals Publikacje do badania: Tejedor 2004	Charakterystyka wyjściowa pacjentów* Tejedor 2004	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Szczepienie pierwotne N=473</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, średnia w tyg. (SD)</td> <td>9,1 (0,92)</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)</td> <td>257 (54,3)</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, n (%)</td> <td>216 (45,7)</td> </tr> <tr> <td>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N</td> <td>236</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Szczepienie pierwotne N=473	Wiek, średnia w tyg. (SD)	9,1 (0,92)	Dziewczynki, n (%)	257 (54,3)	Chłopcy, n (%)	216 (45,7)	Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	236	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Interwencja^A</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> DTPa-HBV IPV/Hib (Infanrix hexa) MenC-CRM (Meningitec) </td> </tr> <tr> <td>Dawkowanie</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 2, 4, 6 miesiąc życia 3, 5, 7 miesiąc życia </td> </tr> <tr> <td>Okres obserwacji</td> <td>1 miesiąc po zakończeniu szczepienia</td> </tr> <tr> <td>Sposób podania</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Iniekcje domięśniowe, szczepionka DTPa-HBV-IPV/Hib w przednioboczną część prawego uda, MenC-CRM w przednioboczną część lewego uda </td> </tr> </tbody> </table>	Parametr		Interwencja ^A	<ul style="list-style-type: none"> DTPa-HBV IPV/Hib (Infanrix hexa) MenC-CRM (Meningitec) 	Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> 2, 4, 6 miesiąc życia 3, 5, 7 miesiąc życia 	Okres obserwacji	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia	Sposób podania	<ul style="list-style-type: none"> Iniekcje domięśniowe, szczepionka DTPa-HBV-IPV/Hib w przednioboczną część prawego uda, MenC-CRM w przednioboczną część lewego uda 	<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność w odniesieniu do antygenów meningokokowych, antygenów błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT); Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane; utraty dzieci z badania; miejscowe oraz ogólne niepożądane odczyny poszczepienne. 				
		Parametr		Szczepienie pierwotne N=473																									
Wiek, średnia w tyg. (SD)	9,1 (0,92)																												
Dziewczynki, n (%)	257 (54,3)																												
Chłopcy, n (%)	216 (45,7)																												
Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	236																												
Parametr																													
Interwencja ^A	<ul style="list-style-type: none"> DTPa-HBV IPV/Hib (Infanrix hexa) MenC-CRM (Meningitec) 																												
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> 2, 4, 6 miesiąc życia 3, 5, 7 miesiąc życia 																												
Okres obserwacji	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia																												
Sposób podania	<ul style="list-style-type: none"> Iniekcje domięśniowe, szczepionka DTPa-HBV-IPV/Hib w przednioboczną część prawego uda, MenC-CRM w przednioboczną część lewego uda 																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Szczepienie pierwotne N=473</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, średnia w tyg. (SD)</td> <td>9,1 (0,92)</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)</td> <td>257 (54,3)</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, n (%)</td> <td>216 (45,7)</td> </tr> <tr> <td>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N</td> <td>236</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Szczepienie pierwotne N=473	Wiek, średnia w tyg. (SD)	9,1 (0,92)	Dziewczynki, n (%)	257 (54,3)	Chłopcy, n (%)	216 (45,7)	Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	236																			
Parametr	Szczepienie pierwotne N=473																												
Wiek, średnia w tyg. (SD)	9,1 (0,92)																												
Dziewczynki, n (%)	257 (54,3)																												
Chłopcy, n (%)	216 (45,7)																												
Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	236																												
Tejedor 2006	Badanie RCT typu open-label (bez zasłepienia), nie przedstawiono liczby ośrodków ani kraju badania, ocena w skali JADAD: 2/5 Źródło finansowania: GSK Biologicals, GSK S.A., Baxter Vaccine AG	Charakterystyka wyjściowa pacjentów* Tejedor 2006	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>N=350</th> <th>MenC-TT</th> <th>MenC-CRM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, średnia w tyg.</td> <td>-</td> <td>8,9</td> <td>9,1</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)</td> <td>172 (49,1)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, n (%)</td> <td>178 (50,9)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N</td> <td>-</td> <td>115</td> <td>120</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	N=350	MenC-TT	MenC-CRM	Wiek, średnia w tyg.	-	8,9	9,1	Dziewczynki, n (%)	172 (49,1)	-	-	Chłopcy, n (%)	178 (50,9)	-	-	Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	-	115	120	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Interwencja^A</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) MenC-TT (NeisVac-C) DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) MenC-CRM (Meningitec) </td> </tr> </tbody> </table>	Parametr		Interwencja ^A	<ul style="list-style-type: none"> DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) MenC-TT (NeisVac-C) DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) MenC-CRM (Meningitec) 	<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność w odniesieniu do antygenów meningokokowych, antygenów błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT);
		Parametr		N=350	MenC-TT	MenC-CRM																							
Wiek, średnia w tyg.	-	8,9	9,1																										
Dziewczynki, n (%)	172 (49,1)	-	-																										
Chłopcy, n (%)	178 (50,9)	-	-																										
Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	-	115	120																										
Parametr																													
Interwencja ^A	<ul style="list-style-type: none"> DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) MenC-TT (NeisVac-C) DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) MenC-CRM (Meningitec) 																												
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>N=350</th> <th>MenC-TT</th> <th>MenC-CRM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, średnia w tyg.</td> <td>-</td> <td>8,9</td> <td>9,1</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)</td> <td>172 (49,1)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, n (%)</td> <td>178 (50,9)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N</td> <td>-</td> <td>115</td> <td>120</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	N=350	MenC-TT	MenC-CRM	Wiek, średnia w tyg.	-	8,9	9,1	Dziewczynki, n (%)	172 (49,1)	-	-	Chłopcy, n (%)	178 (50,9)	-	-	Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	-	115	120									
Parametr	N=350	MenC-TT	MenC-CRM																										
Wiek, średnia w tyg.	-	8,9	9,1																										
Dziewczynki, n (%)	172 (49,1)	-	-																										
Chłopcy, n (%)	178 (50,9)	-	-																										
Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	-	115	120																										

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/Dawkowanie/Okres obserwacji/ Sposób podania	Punkty końcowe																				
	Publikacje do badania: Tejedor 2006, Tejedor 2008 [82]#	<p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci zdrowe w wieku 8-12 tyg.; pisemna zgoda rodziców lub opiekunów dzieci; Dzieci urodzone w terminie; Brak wcześniejszego szczepienia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, HBV, polio, meningokokom C oraz zakażeniom wywołanym przez Hib. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci, których matki mają dodatni wynik w kierunku HbsAg; Poważna wada wrodzona lub poważne choroby przewlekłe; Potwierdzona lub podejrzewana immunosupresja lub obniżona odporność; Udowodniona wcześniejsza lub współistniejąca choroba lub szczepienie przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, WZW typu B, Hib, MenC; reakcja alergiczna w odniesieniu do jakiegokolwiek składnika badanych szczepionek w wywiadzie; Przyjmowanie eksperymentalnego lub niezarejestrowanego leku w okresie <30 dni przed lub w czasie trwania badania; Przyjmowanie terapii immunosupresyjnej lub immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych przed rozpoczęciem lub w trakcie trwania badania. 	<p>Dawkowanie</p> <ul style="list-style-type: none"> 2, 4, i 6. msc życia; 2, 4 msc życia 2, 4 i 6 msc życia <p>Okres obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia <p>Sposób podania</p> <ul style="list-style-type: none"> Iniekcje domięśniowe, szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib, DTPa-IPV/Hib, HBV podawano w prawe udo; szczepionki MenC-CRM, MenC-TT w lewe udo 	<ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane; utraty dzieci z badania; miejscowe oraz ogólne niepożądane odczyny poszczepienne. 																				
Schmitt 2007	<p>Badanie RCT typu open-label (bez zaslepienia), liczba ośrodków 55 Niemcy, ocena w skali JADAD: 2/5</p> <p>Źródło finansowania: GSK Biologicals</p> <p>Publikacje do badania: Schmitt 2007</p> <p>NCT00135486 (dotyczy wyników szczepienia pierwotnego)‡</p>	<p>Charakterystyka wyjściowa pacjentów* Schmitt 2007</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>N=520</th> <th>MenC-TT</th> <th>MenC-CRM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, średnia w tyg. (zakres)</td> <td>11,3 (8-16)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)</td> <td>262 (50,3)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, n (%)</td> <td>258 (49,7)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Liczebność populacji uwzględniona w analizie, N</td> <td>-</td> <td>102</td> <td>109</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci zdrowe wieku 8-16 tyg.; pisemna zgoda rodziców lub opiekunów dzieci. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Poważna wada wrodzona lub poważne choroby przewlekłe; 	Parametr	N=520	MenC-TT	MenC-CRM	Wiek, średnia w tyg. (zakres)	11,3 (8-16)	-	-	Dziewczynki, n (%)	262 (50,3)	-	-	Chłopcy, n (%)	258 (49,7)	-	-	Liczebność populacji uwzględniona w analizie, N	-	102	109	<p>Parametr</p> <p>Interwencja^A</p> <ul style="list-style-type: none"> MenC-TT (NeisVac-C) DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) MenC-CRM (Meningitec) <p>Dawkowanie</p> <ul style="list-style-type: none"> 2, 3, 4 miesiąc życia <p>Okres obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 msc po szczepieniu pierwotnym <p>Sposób podania</p> <ul style="list-style-type: none"> Iniekcje domięśniowe w udo. 	<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność w odniesieniu do antygenów meningokokowych, antygenów błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT); Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane; utraty dzieci z badania; miejscowe oraz ogólne niepożądane odczyny poszczepienne.
Parametr	N=520	MenC-TT	MenC-CRM																					
Wiek, średnia w tyg. (zakres)	11,3 (8-16)	-	-																					
Dziewczynki, n (%)	262 (50,3)	-	-																					
Chłopcy, n (%)	258 (49,7)	-	-																					
Liczebność populacji uwzględniona w analizie, N	-	102	109																					

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/Dawkowanie/Okres obserwacji/ Sposób podania	Punkty końcowe																				
		<ul style="list-style-type: none"> Potwierdzona lub podejrzewana immunosupresja lub obniżona odporność; udowodniona wcześniejsza lub współistniejąca choroba lub szczepienie przeciw: błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, WZW typu B, Hib, MenC; Reakcja alergiczna w odniesieniu do jakiegokolwiek składnika badanych szczepionek w wywiadzie; Przyjmowanie eksperymentalnego lub niezarejestrowanego leku w okresie <30 dni przed lub w trakcie trwania badania; Przyjmowanie terapii immunosupresyjnej lub immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych przed rozpoczęciem lub w trakcie trwania badania; schorzenia neurologiczne. 																						
Wysocli 2010	<p>Badanie RCT typu open-label (bez zaślepienia), liczba ośrodków 10 Polska, ocena w skali JADAD: 3/5</p> <p>Źródło finansowania: Wyeth</p> <p>Publikacje do badania: Wysocli 2010</p>	<p>Charakterystyka wyjściowa pacjentów* Wysocli 2010</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>N=664</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, średnia w msc (zakres)</td> <td>1,7 (1,4-2,1)</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)</td> <td>331 (49,8)</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, n (%)</td> <td>333 (50,2)</td> </tr> <tr> <td>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N</td> <td>178</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kryteria włączenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci zdrowe w wieku 42-63 dni; pisemna zgoda rodziców lub opiekunów dzieci; Dzieci urodzone w terminie; Brak wcześniejszego szczepienia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, HBV, polio, meningokokom C oraz zakażeniom wywołanym przez Hib. <p>Kryteria wykluczenia</p> <ul style="list-style-type: none"> Przyjmowanie terapii immunosupresyjnej lub immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych przed rozpoczęciem lub w trakcie trwania badania; Schorzenia neurologiczne lub padaczka; Udowodnione zakażenie <i>Streptococcus pneumoniae</i> lub <i>Neisseria meningitidis</i>. 	Parametr	N=664	Wiek, średnia w msc (zakres)	1,7 (1,4-2,1)	Dziewczynki, n (%)	331 (49,8)	Chłopcy, n (%)	333 (50,2)	Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	178	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Interwencja^A</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> MenC-CRM (Meningitec) DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) </td> </tr> <tr> <td>Dawkowanie</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 2; 6, a następnie 12 msc życia 2; 3,3; 6 msc życia </td> </tr> <tr> <td>Okres obserwacji</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> 1 msc po szczepieniu uzupełniającym </td> </tr> <tr> <td>Sposób podania</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> Miejsca iniekcji szczepionek MenC-CRM i DTPa-HBV-IPV/Hib oddzielone były od siebie o 2,5-3 cm. </td> </tr> </tbody> </table>	Parametr		Interwencja ^A	<ul style="list-style-type: none"> MenC-CRM (Meningitec) DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) 	Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> 2; 6, a następnie 12 msc życia 2; 3,3; 6 msc życia 	Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> 1 msc po szczepieniu uzupełniającym 	Sposób podania	<ul style="list-style-type: none"> Miejsca iniekcji szczepionek MenC-CRM i DTPa-HBV-IPV/Hib oddzielone były od siebie o 2,5-3 cm. 	<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność w odniesieniu do antygenów meningokokowych, pneumokokowych, antygenu błonicy (wskaźniki seroprotekcji); Bezpieczeństwo: ciężkie zdarzenia niepożądane; utraty dzieci z badania; miejscowe oraz ogólne niepożądane odczyny poszczepienne.
		Parametr	N=664																					
Wiek, średnia w msc (zakres)	1,7 (1,4-2,1)																							
Dziewczynki, n (%)	331 (49,8)																							
Chłopcy, n (%)	333 (50,2)																							
Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	178																							
Parametr																								
Interwencja ^A	<ul style="list-style-type: none"> MenC-CRM (Meningitec) DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) 																							
Dawkowanie	<ul style="list-style-type: none"> 2; 6, a następnie 12 msc życia 2; 3,3; 6 msc życia 																							
Okres obserwacji	<ul style="list-style-type: none"> 1 msc po szczepieniu uzupełniającym 																							
Sposób podania	<ul style="list-style-type: none"> Miejsca iniekcji szczepionek MenC-CRM i DTPa-HBV-IPV/Hib oddzielone były od siebie o 2,5-3 cm. 																							

^A w analizie została uwzględniona grupa dzieci, która szczepionkę 6w1 otrzymywała w koadministracji ze szczepieniem przeciw meningokokom; ^{**}W publikacji Tejedor 2007 opisano wyniki uzyskane w dwóch grupach dzieci, otrzymujących: (1) DTPa-HBV-IPV w koadministracji ze szczepionką przeciw meningokokom Hib-MenC – wyniki nie uwzględniono w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję oraz (2) DTPa-HBV-IPV-Hib w koadministracji z MenC-CRM; [†] W analizie nie uwzględniono wyników z badania Tejedor 2008 ponieważ szczepienie uzupełniające było tylko szczepionką Infanrix hexa.

* Wyniki w analizie przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia, w związku z czym nie pokazano utraty pacjentów z włączonych badań, gdyż były one przedstawione dla całej włączonej populacji; † identyfikator dla wyników szczepienia uzupełniającego: NCT00135564. Ta część była nieoceniona w raporcie - zastosowanie szczepionki p/meningokokom niedostępnej w Polsce: Menacevac; identyfikator badania wyników szczepienia uzupełniającego: NCT00323050, nieuwzględnionego w raporcie z powodu braku omawiane koadministracji

14.3. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zestawiono oceniane w badaniach punkty końcowe.

Tabela 191 Charakterystyka punktów końcowych (*Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007, Wysocki 2010*)

Punkt końcowy	Opis
Skuteczność kliniczna (immunogenność)	
Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji i odpowiedź na szczepienie	<p>Szczepienie pierwotne: (3 dawki)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ odsetki dzieci, u których uzyskano wskaźnik seroprotekcji lub serokonwersji w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki). <p>Seroprotekcję, czyli wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał zdefiniowano jako stężenie przeciwciał:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ anty-HBs (≥ 10 mIU/ml i ≥ 100 mIU/ml), anty-PRP ($\geq 0,15$ μg/ml i ≥ 1 μg/ml), anty-błonica ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml), anty-T ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml), anty-polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie $\geq 1:8$). <p>Odpowiedź na szczepienie, w przypadku miana przeciwciał krztuśca, anty-PT, anty-FHA i anty-FHA oceniano odpowiedź na szczepienie (VR), która definiowana jest jako pojawienie się przeciwciał u dzieci seronegatywnych przed szczepieniem oraz utrzymanie się przynajmniej poziomu przeciwciał sprzed szczepienia u dzieci seropozytywnych.</p>
Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMT/GMC)	<p>Szczepienie pierwotne: (3 dawki)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Średnie geometryczna stężenia (GMC) lub średnia geometryczna miana przeciwciał (GMC) przed rozpoczęciem szczepień (tylko w przypadku niektórych przeciwciał) oraz w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki).
Reaktogenność oraz bezpieczeństwo	
Utraty dzieci z badania	<p>Częstość występowania utrat pacjentów z badania ogółem. Wyniki podawano jako liczby pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, zarówno po fazie szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego.</p>
Ciężkie zdarzenia niepożądane	<p>Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc, zarówno po fazie szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego, wraz z określeniem związku z zastosowanym szczepieniem (przez badaczy).</p>
Miejscowe oraz ogólne niepożądane odczyny poszczepienne	<p>Częstość występowania predefiniowanych miejscowych – <i>local solicited</i> (ból, zaczerwienienie, obrzęk, obrzęk szczepionej kończyny) oraz predefiniowanych ogólnych – <i>general solicited</i> (gorączka, drażliwość, senność, utrata apetytu), spodziewanych - <i>solicited</i> (predefiniowanych) oraz niespodziewanych – <i>non-solicited</i> (innych niż predefiniowane) odczynów poszczepiennych na podstawie dzienników wypełnianych przez rodziców lub opiekunów. Miejscowe oraz ogólne, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne były rejestrowane przez rodziców/opiekunów (czas trwania, nasilenie) w okresie 4 dni (<i>Tejedor 2004, Tejedor 2006, Wysocki 2010</i>) i 8 dni (<i>Schmitt 2007</i>) po każdym szczepieniu.</p> <p>Każde <u>spodziewane zdarzenia</u> (odczyny poszczepienne) zostały sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem. Preferowano pomiar temperatury <i>per rectum</i>.</p> <p>Wszystkie <u>miejscowe niespodziewane</u> zdarzenia zostały również sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem. Natomiast w przypadku <u>niespodziewanych ogólnych</u> (ang. <i>systemic</i>) zdarzeń związek przyczynowy z otrzymaną szczepionką był analizowany przez badaczy. Niespodziewane zdarzenia niepożądane były rejestrowane przez rodziców/opiekunów w dziennikach przez 30 dni po każdym szczepieniu.</p> <p>Wszystkie niepożądane odczyny poszczepienne były kategoryzowane pod kątem intensywności na: łagodne (1. stopnia nasilenia), umiarkowane (2. stopnia nasilenia), poważne (3. stopnia nasilenia). W badaniu wyniki przedstawiono bez względu na stopień nasilenia oraz w 3. stopniu nasilenia odczynów poszczepiennych (definicje przedstawiono poniżej).</p>

Punkt końcowy	Opis		
	Wyniki podawano jako odsetki pacjentów wraz z 95% przedziałem ufności, u których wystąpił oceniany punkt końcowy.		
Zdefiniowane w badaniach niepożądane odczyny poszczepienne w III stopniu nasilenia			
Tejedor 2004; Tejedor 2006; Schmitt 2007	Parametr	Definicja	
	Zaczerwienienie oraz obrzęk	zaczerwienienie o rzeczywistej średnicy > 30 mm w miejscu iniekcji z towarzyszącym obrzękiem	
	Gorączka	temperatura ciała > 40°C (mierzona w odbycie)	
	Ból	płacz w momencie poruszania kończyną/samoistny ból	
	Drażliwość	rozdrażnienie objawiające się niepohamowanym płaczem oraz zaburzące normalną aktywność dziecka	
	Senność	senność zaburzająca normalną aktywność dziecka	
	Utrata apetytu	nieprzyjmowanie żadnych posiłków	
<ul style="list-style-type: none"> W badaniu Tejedor 2004 parametr zaczerwienienie i obrzęk definiowano > 20 mm, a parametr gorączkę > 39,5 °C. 			
Definicje odczynów poszczepiennych			
Wysocki 2010	Parametr	Stopień nasilenia	Definicja
	Zaczerwienienie oraz obrzęk	Łagodny	<ul style="list-style-type: none"> Zaczerwienienie o średnicy 0,5-2,4 cm w miejscu iniekcji z towarzyszącym obrzękiem.
		Średni	<ul style="list-style-type: none"> Zaczerwienienie o średnicy 2,5-7,0 cm w miejscu iniekcji z towarzyszącym obrzękiem.
		Znaczący	<ul style="list-style-type: none"> Zaczerwienienie o średnicy > 7,0 cm w miejscu iniekcji z towarzyszącym obrzękiem.
	Gorączka	Łagodna	<ul style="list-style-type: none"> Temperatura ciała $\geq 38^{\circ}\text{C}$ i $\leq 39^{\circ}\text{C}$
		Średnia	<ul style="list-style-type: none"> Temperatura ciała $> 39^{\circ}\text{C}$ i $\leq 40^{\circ}\text{C}$
		Znacząca	<ul style="list-style-type: none"> Temperatura ciała $> 40^{\circ}\text{C}$
	Ból	Nie odczuwany	-
		Odczuwalny	-
Znaczący		<ul style="list-style-type: none"> Płacz w momencie poruszania kończyną/samoistny ból. 	

14.4. Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną w badanych próbach (Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007, Wysocki 2010) oceniano na podstawie pomiaru poziomu przeciwciał w próbkach krwi pobranych w 1 miesiącu po serii szczepienia pierwotnego.

Miano przeciwciał anty-D, anty-T, anty-PRP, anty-FHA, anty-PRP oraz anty-HBs oznaczano wykorzystując test immunoenzymatyczny ELISA (ang. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). W przypadku oznaczenia miana przeciwciał anty-polio (typ 1, 2, 3) wykorzystano test seroneutralizacji. Szczegółowe granice mian wyznaczające seroprotekcję zamieszczono w tabeli.

Tabela 192 Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/odpowiedź na szczepienie (Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007, Wysocki 2010)

Rodzaj przeciwciał	Metoda oceny	Poziom przeciwciał/antytoksyn	Status serologiczny
anty-błonica	ELISA	≥ 0,1 IU/ml	Seroprotekcja
anty-tężec	ELISA	≥ 0,1 IU/ml	Seroprotekcja
anty-PRP	ELISA	≥ 0,15 µg/ml [^] ≥ 1,0 µg/ml ^{^^}	Seroprotekcja
anty-HBs	ELISA	≥ 10 mIU/ml	Seroprotekcja
anty-polio	typ 1	Test seroneutralizacji	Rozcieńczenie ≥ 1:8
	typ 2		
	typ 3		
anty-krztusiec	anty-PT	ELISA	≥ 5 EL U/ml
	Anty-FHA		
	anty-PRN		
			Odpowiedź na szczepienie

[^]Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca krótkotrwałą ochronę. ^{^^}Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca długotrwałą ochronę.

Stężenie przeciwciał powyżej poziomu przedstawionego w powyższej tabeli zostało uznane za zapewniające ochronę dla wszystkich antygenów za wyjątkiem antygenów krztuśca. W przypadku krztuśca oceniano odpowiedź na szczepienie (VR), która definiowana jest jako pojawienie się przeciwciał u dzieci seronegatywnych przed szczepieniem oraz utrzymanie się przynajmniej poziomu przeciwciał sprzed szczepienia u dzieci seropozytywnych.

14.4.1. Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji/odpowiedź na szczepienie)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wskaźnika seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko meningokokom (MEC) po 1 msc od momentu zakończenia szczepienia pierwotnego.

Tabela 193 Analiza skuteczności klinicznej: Wskaźnik seroprotekcji i odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko meningokokom w schemacie szczepienia pierwotnego (Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007, Wysocki 2010)

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N	%	(95% CI) lub %	GRADE ¹	
anty-HBs	Tejedor 2004	Infanrix hexa + Meningitec	225	97,8	(94,9; 99,3)	Niska	
	Tejedor 2006	Infanrix hexa + NeisVac-C	105	99,1	(94,9; 100,0)	Niska	
		Infanrix hexa + Meningitec	109	96,5	(91,2; 99,0)		
	Schmitt 2007	Infanrix hexa + NeisVac-C	90	96,6	-	Niska	
		Infanrix hexa + Meningitec	105	98,0	-		
	anty-błonika	≥0,1 IU/ml	Tejedor 2004	228	100,0	(98,4; 100)	Niska
Tejedor 2006			Infanrix hexa + NeisVac-C	107	100,0	(96,6; 100,0)	
			Infanrix hexa + Meningitec	114	100,0	(96,8; 100,0)	
Schmitt 2007			Infanrix hexa + NeisVac-C	90	98,9	-	
		Infanrix hexa + Meningitec	105	100,0	-		
≥0,01 IU/ml		Wysocki 2010	Infanrix hexa + Meningitec	169	100,0	(97,8; 100,0)	Niska
		Wysocki 2010	Infanrix hexa + Meningitec	169	100,0	(97,8; 100,0)	
anty-tężec	Tejedor 2004	Infanrix hexa + Meningitec	228	100,0	(98,4; 100,0)	Niska	
		Tejedor 2006	Infanrix hexa + NeisVac-C	107	100,0	(96,6; 100,0)	Niska
			Infanrix hexa + Meningitec	114	100,0	(96,8; 100,0)	
	Schmitt 2007	Infanrix hexa + NeisVac-C	90	100,0	-	Niska	
		Infanrix hexa + Meningitec	105	100,0	-		
	anty-polio typ 1	Tejedor 2004	Infanrix hexa + Meningitec	208	100,0	(98,2; 100,0)	Niska
Tejedor 2006		Infanrix hexa + NeisVac-C	94	100,0	(96,2; 100,0)		

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N	%	(95% CI) lub %	GRADE ¹		
anty-PRP	Schmitt 2007	Infanrix hexa + Meningitec	96	100,0	(96,2; 100,0)	Niska		
		Infanrix hexa + NeisVac-C	90	98,6	-			
		Infanrix hexa + Meningitec	105	100,0	-			
	typ 2	Tejedor 2004	Infanrix hexa + Meningitec	201	100,0	(98,2; 100,0)	Niska	
		Tejedor 2006	Infanrix hexa + NeisVac-C	91	100,0	(96,0; 100,0)		
			Infanrix hexa + Meningitec	93	98,9	(94,2; 100,0)		
		Schmitt 2007	Infanrix hexa + NeisVac-C	90	97,1	-		
			Infanrix hexa + Meningitec	105	98,7	-		
		typ 3	Tejedor 2004	Infanrix hexa + Meningitec	192	99,5		(97,1; 100,0)
	Tejedor 2006		Infanrix hexa + NeisVac-C	91	100,0	(96,0; 100,0)		
			Infanrix hexa + Meningitec	89	100,0	(95,9; 100,0)		
	Schmitt 2007		Infanrix hexa + NeisVac-C	90	100,0	-		
			Infanrix hexa + Meningitec	105	100,0	-		
	≥0,15 µg/ml	Tejedor 2004	Infanrix hexa + Meningitec	228	99,1	(96,9; 99,9)	Niska	
Tejedor 2006		Infanrix hexa + NeisVac-C	107	100,0	(96,6; 100,0)			
		Infanrix hexa + Meningitec	113	99,1	(95,2; 100,0)			
Schmitt 2007		Infanrix hexa + NeisVac-C	90	100,0	(95,9; 100,0)			
		Infanrix hexa + Meningitec	105	97,1	(91,9; 99,4)			
≥1,0 µg/ml		Tejedor 2004	Infanrix hexa + Meningitec	228	85,1	(79,8; 89,4)		Niska
		Tejedor 2006	Infanrix hexa + NeisVac-C	104	97,2	(92,0; 99,4)		
			Infanrix hexa + Meningitec	93	81,6	(73,2; 88,2)		

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N	%	(95% CI) lub %	GRADE ¹	
Odpowiedź na szczepienie (VR)							
anty-krztusiec	anty-PT	<i>Tejedor 2004</i>	Infanrix hexa + Meningitec	226	100,0	(98,4; 100,0)	Niska
		<i>Tejedor 2006</i>	Infanrix hexa + NeisVac-C	104	99,0	(94,8; 100,0)	Niska
			Infanrix hexa + Meningitec	108	100,0	(96,6; 100,0)	
		<i>Schmitt 2007</i>	Infanrix hexa + NeisVac-C	90	97,7	100 [^]	Niska
			Infanrix hexa + Meningitec	105	100,0	100 ^{^^}	
		anty-FHA	<i>Tejedor 2004</i>	Infanrix hexa + Meningitec	225	99,1	(96,8; 99,9)
	<i>Tejedor 2006</i>		Infanrix hexa + NeisVac-C	106	100,0	(96,6; 100,0)	Niska
			Infanrix hexa + Meningitec	110	100,0	(96,7; 100,0)	
	<i>Schmitt 2007</i>		Infanrix hexa + NeisVac-C	90	100,0	100,0 [^]	Niska
			Infanrix hexa + Meningitec	105	98,0	100,0 ^{^^}	
	anty-PRN		<i>Tejedor 2004</i>	Infanrix hexa + Meningitec	227	100,0	(98,4; 100,0)
		<i>Tejedor 2006</i>	Infanrix hexa + NeisVac-C	107	100,0	(96,6; 100,0)	Niska
Infanrix hexa + Meningitec			110	100,0	(96,7; 100,0)		
<i>Schmitt 2007</i>		Infanrix hexa + NeisVac-C	90	97,7	98,9 [^]	Niska	
		Infanrix hexa + Meningitec	105	99,0	99,0 ^{^^}		

[^] seroprotekcja definiowana jako poziom przeciwciał >5 EU/ml, ^{^^} odpowiedź na szczepienie, ¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

Zarówno wskaźnik seroprotekcji jak i odpowiedź na szczepienie, w analizowanych grupach osiągnęły wysoki poziom. W analizowanych grupach, po pełnym cyklu szczepienia pierwotnego w grupie dzieci otrzymujących ocenianą szczepionkę wraz z koadministracją MEC uzyskano całkowity ochronny poziom (100%) dla antygenów: błonica (≥0,1 IU/ml), tężec, polio typ 1, polio typ 2 (*Tejedor 2004* i *Tejedor 2006*), polio typ 3 (*Tejedor 2006* i *Schmitt 2007*), krztusiec anty-PT (*Tejedor 2004*, *Tejedor 2006*, *Schmitt 2007*) i anty-FHA (*Tejedor 2006* i *Schmitt 2007*) oraz anty-PRN (*Tejedor 2004* i *Tejedor 2006*). W przypadku pozostałych antygenów wskaźnik seroprotekcji i odpowiedzi na szczepienie wynosił powyżej 90%.

14.4.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)

Średnie geometryczne miana/stężeń przeciwciał (GMT/GMC) zamieszczone w analizowanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 194 Analiza skuteczności klinicznej: Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC) po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko meningokokom w schemacie szczepienia pierwotnego (Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007)

Punkt końcowy (rodzaj przeciwciał)	Tejedor 2004			Tejedor 2006						Schmitt 2007				GRADE ¹	
	N	GMC (95% CI)	GMT (95% CI)	N	GMC (95% CI)	GMT (95% CI)	N	GMC (95% CI)	GMT (95% CI)	GMC (95% CI)	GMT (95% CI)	GMC (95% CI)	GMT (95% CI)		
	Infanrix hexa + Meningitec			Infanrix hexa + NeisVac-C			Infanrix hexa + Meningitec			Infanrix hexa + NeisVac-C (N=90)		Infanrix hexa + Meningitec (N=105)			
anty-błonica	228	-	3,666 (3,384; 3,971)	107	-	2,919 (2,496; 3,414)	114	-	3,646 (3,201; 4,153)	-	1,68	-	3,17	Niska	
anty-tężec	228	-	2,405 (2,161; 2,677)	107	-	5,089 (4,444; 5,827)	114	-	2,680 (2,304; 3,117)	-	2,97	-	1,99	Niska	
anty-HBs	225	1013,0 (827,0; 1240,7)	-	106	742,9 (573,3; 962,7)	-	113	622,5 (466,5; 830,7)	-	325,1	-	354,0	-	Niska	
anty-krztuśca ^a	anty-PT	228	58,8 (54,8; 63,1)	-	106	60,1 (54,1;66,8)	-	114	60,4 (54,6; 66,7)	-	56,5	-	58,7	-	Niska
	anty-FHA	228	295,1 (274,0; 317,7)	-	107	329,0 (295,8; 366,0)	-	114	312,3 (280,6; 347,5)	-	230,2	-	211,7	-	Niska
	Any-PRN	228	162,3 (147,6; 178,4)	-	107	188,7 (165,1; 215,7)	-	114	152,7 (135,3; 172,5)	-	135,8	-	134,0	-	Niska

Punkt końcowy (rodzaj przeciwciał)	Tejedor 2004			Tejedor 2006						Schmitt 2007				GRADE ¹	
	N	GMC (95% CI)	GMT (95% CI)	N	GMC (95% CI)	GMT (95% CI)	N	GMC (95% CI)	GMT (95% CI)	GMC (95% CI)	GMT (95% CI)	GMC (95% CI)	GMT (95% CI)		
	Infanrix hexa + Meningitec			Infanrix hexa + NeisVac-C			Infanrix hexa + Meningitec			Infanrix hexa + NeisVac-C (N=90)		Infanrix hexa + Meningitec (N=105)			
anty-polio	typ 1	208	869,6 (727,9- 1038,9)	-	94	776,6 (624,3; 966,0)	-	96	713,7 (551,9; 922,7)	-	230,6	-	281,6	-	Niska
	typ 2	201	634,9 (528,5- 762,6)	-	91	444,6 (330,7; 597,7)	-	94	523,6 (410,2; 668,4)	-	147,9	-	138,9	-	Niska
	typ 3	192	1487,3 (1255,6- 1761,7)	-	91	1169,8 (928,5; 1473,8)	-	89	1339,6 (1068,6; 1679,3)	-	394,3	-	530,4	-	Niska
anty-PRP	anty-PRP	228	-	4,699 (3,908- 5,651)	107	-	7,933 (6,495; 9,691)	114	-	3,813 (2,932; 4,959)	153,8	-	134,0	-	Niska

¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

14.5. Bezpieczeństwo

W zidentyfikowanych badaniach wystąpienie miejscowych (ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji) oraz ogólnych (gorączka, senność, drażliwość, utrata apetytu) niepożądanych odczynów poszczepiennych było oceniane w dniu szczepienia oraz w 4-dniowym (*Tejedor 2004*, *Tejedor 2006* i *Wysocki 2010*) i w 8-dniowym (*Schmitt 2007*) okresie *follow-up*. Przez okres 31 dni po każdym szczepieniu odnotowywano wystąpienia niespodziewanych odczynów poszczepiennych oraz oceniano ich możliwy związek z otrzymanym szczepieniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane były rejestrowane przez cały okres trwania badania.

14.5.1. Zgony

W analizowanych badaniach nie odnotowano żadnego zgonu w okresie szczepienia pierwotnego. Ponadto żaden z pacjentów nie wypadł z badania z powodu ciężkich NOP.

14.5.2. Utraty pacjentów z badania

We włączonych do analizy badaniach (*Tejedor 2004*, *Tejedor 2006*, *Schmitt 2007*, *Wysocki 2010*) przedstawiono utraty pacjentów ogółem w okresie szczepienia pierwotnego i szczepienia uzupełniającego. W związku z ogólnym przedstawieniem danych zrezygnowano z zamieszczania tych informacji (wyniki analizy przedstawiane są wyłącznie dla jednego ramienia).

14.5.3. Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne

W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne.

Tabela 195 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym (*Tejedor 2004*, *Tejedor 2006*, *Schmitt 2007*)

Badanie	Interwencja	N	Ciężkie NOP, ogółem n (% [^])	GRADE ¹
<i>Tejedor 2004</i>	Infanrix hexa + Meningitec	-	10*	Niska
<i>Tejedor 2006</i>	Infanrix hexa + NeisVac-C	345	8 (2,3)	Niska
	Infanrix hexa + Meningitec	358	6 (1,7)	
<i>Schmitt 2007</i>	Infanrix hexa + NeisVac-C	102	4 (3,9)	Niska
	Infanrix hexa + Meningitec	109	2 (1,8)	

[^]Obliczono na podstawie dostępnych danych; *Liczba zdarzeń, ¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

W badaniu *Tejedor 2004* (Infanrix hexa + Meningitec) odnotowano 10 ciężkich NOP po szczepieniu pierwotnym, jednak żadne nie zostało uznane za związane z zastosowanym szczepieniem. W badaniu *Tejedor 2006* ciężkie NOP po szczepieniu pierwotnym w grupie Infanrix hexa + NeisVac-C odnotowano dla 2,3% natomiast w grupie Infanrix hexa + Meningitec 1,7%. W badaniu *Schmitt 2007* żaden z ciężkich NOP nie został uznany za związany ze szczepieniem. W grupie Infanrix hexa + NeisVac-C odnotowano 3,9% ciężkich NOP, natomiast w grupie Meningitec 1,8% ciężkich NOP.

14.5.4. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W tabelach poniżej przedstawiono miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne ogółem i 3. stopnia, które rejestrowano w badaniach *Tejedor 2004*, *Tejedor 2006*, *Schmitt 2007*, *Wysocki 2010*.

Tabela 196 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (*Tejedor 2004*, *Tejedor 2006*)

Badanie		<i>Tejedor 2004</i>	<i>Tejedor 2006</i>	<i>Tejedor 2006</i>	GRADE ¹
Miejscowe NOP		Infanrix hexa + Meningitec, N=707 [^]	Infanrix hexa + NeisVac-C, N=345 [^]	Infanrix hexa + Meningitec, N=358 [^]	
Ból, % (95% CI)	Ogółem	15,6 (13,0; 18,4)	25,8 (21,3-30,8)	17,9 (14,0; 22,2)	Niska
	3. stopnia	0,7 (0,2; 1,6)	1,2 (0,3-2,9)	0,3 (0,0; 1,5)	
Zaczerwienienie, % (95% CI)	Ogółem	24,5 (21,3; 27,8)	42,3 (37,0; 47,7)	36,9 (31,9; 42,1)	
	3. stopnia	1,3 (0,6; 2,4)	2,6 (1,2; 4,9)	2,8 (1,3; 5,1)	
Obrzęk, % (95% CI)	Ogółem	17,5 (14,8; 20,5)	30,7 (25,9; 35,9)	26,5 (22,0; 31,4)	
	3. stopnia	2,8 (1,7; 4,3)	1,7 (0,6; 3,7)	1,4 (0,5; 3,2)	

[^]Liczba dawek dla których wypełniono dzienniczek bezpieczeństwa, 1 Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

W analizowanym okresie najczęstszym miejscowym NOP w badaniu *Tejedor 2004* i *Tejedor 2006* było zaczerwienienie ogółem 24,5% (Infanrix hexa + Meningitec), 43,3% (Infanrix hexa + NeisVac-C) i 36,9% (Infanrix hexa + Meningitec) zaszczepionych dzieci. Obrzęk ogółem stanowił drugi najczęstszy miejscowy NOP, który w badaniu *Tejedor 2004* odnotowano u 17,5% dzieci natomiast u 30,7% i 26,5% w badaniu *Tejedor 2006*. W analizowanych badaniach miejscowe NOP o 3. stopniu nasilenia występowały u mniej niż 3% zaszczepionych dzieci. Podsumowując, do najczęstszych miejscowych NOP w analizowanych badaniach należą: zaczerwienienie, obrzęk, ból.

Poniżej w tabeli przedstawiono miejscowe NOP (ogółem i 3. stopnia) obserwowane w badaniu *Schmitt 2007*. Odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne w badaniu *Schmitt 2007* odczytano z wykresów.

Tabela 197 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (*Schmitt 2007*)

Miejscowe NOP		Infanrix hexa+ NeisVac-C	Infanrix hexa + Meningitec	GRADE ¹
		%	%	
Ból	Ogółem	6,2	8,8	Niska
	3. stopnia	-	0,1	Niska
Zaczerwienienie	Ogółem	22,0	26,9	Niska
	3. stopnia	-	-	Niska
Obrzęk	Ogółem	11,4	14,1	Niska
	3. stopnia	-	0,4	Niska

¹ brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej ze względu na przedstawienie wyników na liczbę dawek; ² brak wystarczających danych, wyniki podane w sposób cząstkowy.

W badaniu *Schmitt 2007* spośród raportowanych odczynów poszczepiennych o charakterze miejscowym najczęściej występowało zaczerwienienie w miejscu podania, 22,0% i 26,9% przyjętych dawek w obu grupach koadministracji *Infanrix hexa+ NeisVac-C* i *Infanrix hexa + Meningitec* odpowiednio. W tabeli przedstawiono liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły miejscowe NOP w badaniu *Wysocki 2010*.

Tabela 198 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (*Wysocki 2010*)

Badanie	Miejscowe NOP			GRADE ¹	
	Parametr	Dawka	Infanrix hexa + Meningitec % (n/N)		
<i>Wysocki 2010</i>	Ból	Ogółem	1. dawka	17,5 (28/160)	Niska
			3. dawka	14,3 (20/140)	
		W znaczącym stopniu nasilenia	1. dawka	1,3 (2/159)	
			3. dawka	0 (0/136)	
	Obrzęk	Ogółem	1. dawka	9,9 (16/161)	
			3. dawka	0 (0/136)	
		W łagodnym stopniu nasilenia	1. dawka	9,9 (16/161)	
			3. dawka	5,1 (7/137)	
		W średnim stopniu nasilenia	1. dawka	6,8 (11/161)	
			3. dawka	3,7 (5/136)	
		W poważnym stopniu nasilenia	1. dawka	3,8 (6/159)	
			3. dawka	1,5 (2/137)	
	Zaczerwienienie	Ogółem	1. dawka	0 (0/159)	
			3. dawka	0 (0/136)	
		W łagodnym stopniu nasilenia	1. dawka	11,9 (19/160)	
			3. dawka	18,1 (26/144)	
W średnim stopniu nasilenia		1. dawka	0,6 (1/160)		
		3. dawka	0 (0/136)		
W poważnym stopniu nasilenia		1. dawka	0 (0/159)		
		3. dawka	0 (0/136)		

¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

W badaniu *Wysocki 2010* do najczęstszych przypadków miejscowych NOP należały łagodne zaczerwienienia 11,9% i 18,1% (po 1. i 3. dawce). Drugim z kolei, najczęściej występującym miejscowym NOP był ból 17,5% i 14,3% (po 1. i 3. dawce). Po 3. dawce szczepienia pierwotnego nie odnotowano żadnego przypadku miejscowego NOP w postaci bólu w znaczącym stopniu nasilenia ani zaczerwienienia w średnim i poważnym stopniu nasilenia.

14.5.5. Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne

W znajdującej się poniżej tabeli przedstawiono ogólne niepożądane odczyny poszczepienne.

Tabela 199 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (*Tejedor 2004*, *Tejedor 2006*)

Ogólne NOP		<i>Tejedor 2004</i>	<i>Tejedor 2006</i>	<i>Tejedor 2006</i>	GRADE ¹
		Infanrix hexa + Meningitec, N=707*	Infanrix hexa + NeisVac-C, N=345	Infanrix hexa + Meningitec, N=358	
Gorączka, % (95% CI)	Ogółem	13,0 (10,6; 15,7)	15,9 (12,2; 20,2)	14,5 (11,0; 18,6)	Niska
	3. stopnia	0,1 (0,0; 0,8)	0,0 (0,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)	
Drażliwość % (95% CI)	Ogółem	32,1 (28,7; 35,7)	35,7 (30,6; 41,0)	35,8 (30,8; 41,0)	
	3. stopnia	1,7 (0,9; 2,9)	1,7 (0,6; 3,7)	1,4 (0,5; 3,2)	
Senność, % (95% CI)	ogółem	27,3 (24,0; 30,7)	29,3 (24,5; 34,4)	29,3 (24,7; 34,3)	
	3. stopnia	0,8 (0,3; 1,8)	0,3 (0,0; 1,6)	0,6 (0,1; 2,0)	
Utrata apetytu, % (95% CI)	Ogółem	24,0 (20,9; 27,4)	25,5 (21,0; 30,5)	22,1 (17,9; 26,7)	
	3. stopnia	0,8 (0,3; 1,8)	0,3 (0,0; 1,6)	0,3 (0,0; 1,5)	

*Liczba dawek dla których wypełniono dzienniczek bezpieczeństwa, ¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

Wśród najczęściej odnotowanych ogólnych odczynów poszczepiennych u dzieci w badaniu *Tejedor 2006* znajdowała się drażliwość (około 36% przyjętych dawek), nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia gorączki o 3. stopniu nasilenia. Drugim z kolei, najczęściej odnotowanym ogólnym NOP po szczepieniu pierwotnym była utrata apetytu (około 25% przyjętych dawek). W badaniu *Tejedor 2004* wśród ogólnych NOP najczęściej raportowano drażliwość i senność (32,1% i 27,3% przyjętych dawek). Autorzy badania podkreślają, iż koadministracja szczepionki *Infanrix hexa* z *MenC-CRM* nie wiązała się z większą częstością występowania odczynów poszczepiennych.

Podsumowując, u dzieci, które otrzymały szczepienie szczepionką *Infanrix hexa* z koadministracją ze szczepionką *MEC* nie odnotowano wzrostu częstości występowania odczynów poszczepiennych miejscowych i ogólnych.

Poniżej zamieszczono wyniki analizy bezpieczeństwa dla ogólnych NOP z badania *Schmitt 2007*, przedstawione dane zostały odczytane z wykresów znajdujących się w publikacji badania.

Tabela 200 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (Schmitt 2007)

Ogólne NOP		Infanrix hexa+ NeisVac-C	Infanrix hexa + Meningitec	GRADE ¹
		%	%	
Gorączka	Ogółem	17,4	20,0	Niska
	3. stopnia	0,2	-	
Drażliwość	Ogółem	32,5	37,6	
	3. stopnia	4,4	1,1	
Senność	Ogółem	35,0	30,5	
	3. stopnia	2,0	0,6	
Utrata apetytu	Ogółem	18,3	20,7	
	3. stopnia	-	-	

¹ brak możliwości przeprowadzenia analizy statystycznej ze względu na przedstawienie wyników na liczbę dawek; ² brak wystarczających danych, wyniki podane w sposób częściowy.

Wśród najczęściej odnotowanych ogólnych NOP występujących u dzieci po szczepieniu pierwotnym w badaniu Schmitt 2007 była drażliwość (32,5% w grupie *Infanrix hexa+ NeisVac-C* i 37,6% w grupie *Infanrix hexa + Meningitec* przyjętych dawek) i senność (35,0% w grupie *Infanrix hexa+ NeisVac-C* i 30,5% przyjętych dawek w grupie *Infanrix hexa + Meningitec*). Występowanie ogólnych NOP o 3. stopniu nasilenia było znikome.

Tabela 201 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (Wysocki 2010)

Badanie	Ogólne NOP			GRADE ¹
	Parametr	Dawka	Infanrix hexa + Meningitec % (n/N)	
Wysocki 2010	Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ oraz $\leq 39^{\circ}\text{C}$	1. dawka	16,7 (27/162)	Niska
		2. dawka	16,8 (20/119)	
		3. dawka	15,5 (22/142)	
	Gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$ oraz $\leq 40^{\circ}\text{C}$	1. dawka	0 (0/159)	
		2. dawka	1,7 (2/116)	
		3. dawka	1,5 (2/137)	
	Gorączka $> 40^{\circ}\text{C}$	1. dawka	0 (0/159)	
		2. dawka	0 (0/116)	
		3. dawka	0 (0/136)	
	Senność	1. dawka	65,9 (108/164)	
		2. dawka	44,8 (56/125)	
		3. dawka	22,8 (33/145)	
	Drażliwość	1. dawka	53,7 (87/162)	
		2. dawka	46,2 (60/130)	
		3. dawka	46,0 (69/150)	
	Zmiany w aktywności dziecka	1. dawka	39,8 (64/161)	
		2. dawka	22,7 (27/119)	
		3. dawka	19,4 (28/144)	
	Utrata apetytu	1. dawka	24,1 (39/162)	
		2. dawka	16,9 (20/118)	
		3. dawka	14,4 (20/139)	
	Przewlekły płacz	1. dawka	13,1 (21/160)	
		2. dawka	20,2 (24/119)	
		3. dawka	11,6 (16/138)	

¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

W badaniu *Wysocki 2010* najczęstszymi ogólnymi NOP po 1. dawce szczepienia była senność (65,9% przyjętych dawek), drażliwość (53,7% przyjętych dawek) i zmiany w aktywności dziecka (39,8% przyjętych dawek). Natomiast dla parametru gorączka $>40^{\circ}\text{C}$ nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia po żadnej z 3 przyjętych dawek szczepionki.

14.5.6. Inne zdarzenia niepożądane

Autorzy publikacji *Wysocki 2010* przedstawili dane dotyczące odsetka dzieci, u których wystąpiły inne zdarzenia niepożądane.

Tabela 202 Analiza bezpieczeństwa: Odsetki dzieci, u których wystąpiły inne zdarzenia niepożądane (*Wysocki 2010*)

Badanie	Zdarzenia niepożądane	%	GRADE ¹
<i>Wysocki 2010</i>	Spowodowane infekcją	55,1	Niska ¹
	Infekcja górnych dróg oddechowych	14,6	
	Związane ze szczepieniem	10,1	

¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

W badaniu *Wysocki 2010* przedstawiono wyniki analizy bezpieczeństwa dla innych zdarzeń niepożądanych, które odnotowano u dzieci po szczepieniu pierwotnym. Przedstawione w badaniu zdarzenia niepożądane to: spowodowane infekcją (55,1%), infekcja górnych dróg oddechowych (14,6%) i związane ze szczepieniem (10,1%). W badaniach *Tejedor 2004*, *Tejedor 2006* i *Schmitt 2007* nie przedstawiono danych dla innych zdarzeń niepożądanych.

15. OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (EKSPERYMENTALNEJ) SZCZEPIONKI INFANRIX HEXA W KOADMINISTRACJI ZE SZCZEPIONKAMI PRZECIWKO PNEUMOKOKOM I MENINGOKOKOM

15.1. Wyniki wyszukiwania

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania dowodów naukowych zidentyfikowano 5 badań klinicznych (Wysocki 2009 [96] z dodatkową publikacją Chevallier 2009 [15] oraz publikacją Knuf 2009 [41], Gimenez-Sanchez 2011 [25], Martinon-Torres 2012 [47], Poellabauer 2013 [65], Merino-Arribas 2017 [50] z dodatkową publikacją Merino-Arribas 2018 [51]), w których zastosowano koadministrację szczepionki *Infanrix hexa* ze szczepionkami przeciwko pneumokokom i meningokokom u dzieci do 36 miesiąca życia.

Objęte niniejszą analizą szczepionki przeciwko pneumokokom i meningokokom stanowią preparaty dostępne w Polsce. Spośród preparatów do immunizacji przeciw zakażeniom meningokokowym w zidentyfikowanych badaniach wykorzystano *Meningitec* (MenC-CRM) (Wysocki 2009, Gimenez-Sanchez 2011), *NeisVac-C* (MenC-TT) (Wysocki 2009, Martinon-Torres 2012, Poellabauer 2013, Merino-Arribas 2017) oraz *Nimenrix* (ACWY-TT) (Merino-Arribas 2017). Spośród szczepionek pneumokokowych dostępnych w Polsce, w badaniach Wysocki 2009 oraz Merino-Arribas 2017 zastosowano PCV10 (PHiD-CV; Synflorix) natomiast w próbach klinicznych Gimenez-Sanchez 2011, Martinon-Torres 2012 oraz Poellabauer 2013 szczepionkę 13-walentną (PCV13; Prevenar 13).

W związku z powyższym w niniejszym rozdziale zamieszczono dane w zakresie stosowania szczepionki *Infanrix hexa* w koadministracji z ww. szczepionkami.

W pierwszej kolejności poszukiwano prób klinicznych z najwyższego poziomu wiarygodności tj. randomizowanych badań klinicznych prowadzonych w schemacie grup równoległych, w których bezpośrednio porównywano: *Infanrix hexa* + PCV + MEC vs *Infanrix hexa* +/- placebo. Ponieważ nie odnaleziono takich badań, w analizie uwzględniono RCT, w których przynajmniej jedno z ramion stanowiło podanie szczepionki *Infanrix hexa* + PCV + MEC.

15.2. Metodyka badań

Zidentyfikowane randomizowane próby kliniczne cechowały się podwójnym zaślepieniem (typ *double-blind*) w przypadku badań Gimenez-Sanchez 2011 [25] i Martinon-Torres 2012 [47] oraz brakiem zaślepienia (typ *open-label*) w przypadku badań Wysocki 2009 [96], Poellabauer 2013 [65] oraz Merino Arribas 2017 [50]. Badania przeprowadzono w schemacie grup równoległych. W badaniach nie wskazano informacji dotyczącej utajnienia kodu randomizacji (ang. *allocation concealment*). We wszystkich badaniach posłużono się hipotezą *non-inferiority*.

W badaniu Wysocki 2009 pacjentów pediatrycznych przydzielono równomiernie do 4 grup terapeutycznych (1:1:1:1). W 1. grupie immunizacja obejmowała schemat koadministracji PCV10 + MenC-CRM + DTPa-HBV-IPV/Hib (w fazie uzupełniającej DTPa-IPV/Hib), w 2. PCV10 + MenC-TT + DTPa-HBV-IPV/Hib (w fazie uzupełniającej DTPa-IPV/Hib), w grupie 3. PCV10 + Hib-MenC-TT + DTPa-HBV-IPV, natomiast w grupie 4. PCV7 + Hib-MenC-TT + DTPa-HBV-IPV (grupa 3. i 4. nie stanowią przedmiotu niniejszej analizy). Ze względu na podanie w fazie uzupełniającej DTPa-HBV-IPV, nie stanowi ona przedmiotu niniejszej analizy dla żadnej z grup terapeutycznych (nieadekwatna interwencja).

W próbie klinicznej *Gimenez-Sanchez 2011* (kohorta hiszpańska; 6096A1-501) pacjenci zostali losowo przydzieleni w proporcji 1:1 do 2 grup terapeutycznych: 1. PCV13 + MenC-CRM + DTPa-HBV-IPV/Hib (w fazie uzupełniającej DTPa-IPV/Hib) lub 2. PCV7 + MenC-CRM + DTPa-HBV-IPV/Hib (w fazie uzupełniającej DTPa-IPV+Hib; grupa 2. nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy). Ze względu na podanie w fazie uzupełniającej DTPa-HBV-IPV, nie stanowi ona przedmiotu niniejszej analizy (nieadekwatna interwencja).

W badaniu *Martinon-Torres 2012* dzieci przydzielono losowo w proporcji 1:1 do 2 grup terapeutycznych: 1. PCV13 + MenC-TT + DTPa-HBV-IPV/Hib lub 2. PCV7 + MenC-TT + DTPa-HBV-IPV/Hib (w fazie uzupełniającej w obu grupach DTPa-IPV+Hib; grupa 2. - PCV7 - nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy). Ze względu na podanie w fazie uzupełniającej DTPa-HBV-IPV, nie stanowi ona przedmiotu niniejszej analizy (nieadekwatna interwencja).

W badaniu *Poellabauer 2013* pacjentów losowo przydzielono do 3 grup terapeutycznych. W grupie 1 i 2. pacjenci przyjęli nie zalecane dwie, ale tylko jedną dawkę MenC-TT (odpowiednio w 4. i w 6. miesiącu) w koadministracji z PCV13 oraz DTPa-HBV-IPV/Hib (grupa 1. i 2. nie jest objęta niniejszą analizą). W grupie 3. zastosowano klasyczny schemat immunizacji PCV13 + MenC-CRM + DTPa-HBV-IPV/Hib. W fazie uzupełniającej zastosowano koadministrację analogiczną do pierwotnej.

W próbie klinicznej *Merino-Arribas 2017* pacjentów przydzielono losowo w schemacie 1:1:1:1 do czterech grup terapeutycznych, w których zastosowano koadministrację PCV10 + DTPa-HBV-IPV/Hib (schemat 3+1) oraz w grupie 1. MenACWY-TT w schemacie 3-dawkowym + dawka uzupełniająca, w grupie 2. MenACWY-TT w schemacie 2-dawkowym + dawka uzupełniająca, w grupie 3. MenC-CRM197 w schemacie 2-dawkowym + dawka uzupełniająca (grupa 3. nie jest objęta analizą) oraz w grupie 4. MenC-TT w schemacie 2-dawkowym + dawka uzupełniająca.

Badania otrzymały w skali Jadad odpowiednio 1/5 (*Poellabauer 2013*), 2/5 (*Wysocki 2009*) oraz 3/5 (*Gimenez-Sanchez 2011*, *Martinon-Torres 2012*, *Merino-Arribas 2017*) punktów, co wskazuje na wiarygodność niską do umiarkowanej. Najczęściej, jakość badania została obniżona z powodu braku podwójnego zaślepienia oraz z braku opisu zastosowanej metody zaślepienia oraz metody przeprowadzonej randomizacji. W badaniach *Gimenez-Sanchez 2011* oraz *Poellabauer 2013* nie przedstawiono również informacji w zakresie utraty pacjentów na poszczególnych etapach badania.

Analizowane w badaniach *Wysocki 2009*, *Gimenez-Sanchez 2011*, *Martinon-Torres 2012*, *Poellabauer 2013*, *Merino-Arribas 2017* szczepionki nie różniły się składem substancji czynnych oraz ilością antygenów.

W ocenianych badaniach *Wysocki 2009*, *Martinon-Torres 2012*, *Poellabauer 2013*, *Merino-Arribas 2017* zastosowano polisacharydową, adsorbowaną szczepionkę meningokokową NeisVac-C (MenC-TT, 0,5 ml). W próbach klinicznych *Wysocki 2009* oraz *Gimenez-Sanchez 2011* zastosowano szczepionkę Meningitec (MenC-CRM). Jedynie w badaniu *Merino-Arribas 2017* zastosowano szczepionkę Nimenrix. W analizowanych próbach klinicznych *Gimenez-Sanchez 2011*, *Martinon-Torres 2012* oraz *Poellabauer 2013* zastosowano szczepionkę *Infanrix hexa* w koadministracji z 13-walentną szczepionką pneumokokową Prevenar 13. Natomiast w badaniach *Wysocki 2009* oraz *Merino-Arribas 2017* zastosowano 10-walentną szczepionką pneumokokową Synflorix (PHiD-CV). Szczegółowy skład szczepionki *Infanrix hexa* zastosowanej w analizowanych badaniach przedstawiono w załączniku 20.5.

Poniżej w tabeli przedstawiono metodykę badań włączonych do porównania DTPa-HBV-IPV/Hib (*Infanrix hexa*) w koadministracji ze szczepionką przeciw pneumokokom (PCV10, PCV13) oraz meningokokom (MenC-CRM, MenC-TT, ACWY-TT).

Tabela 203 Metodyka badań (Wysocki 2009, Gimenez-Sanchez 2011, Martinon-Torres 2012, Poellabauer 2013, Merino-Arribas 2017)

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja*/Dawkowanie*/Okres obserwacji*/Sposób podania*	Punkty końcowe																				
Wysocki 2009	<p>Badanie RCT, faza III, typu open-label (otwarte), wieloośrodkowe; 43 ośrodki w Niemczech, 7 w Polsce, 14 w Hiszpanii, ocena w skali JADAD – 2/5</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline Biologicals</p> <p>Publikacje do badania: Wysocki 2009 [96], Chevallier 2009 [13], Knuf 2009 [41]</p> <p>NCT00334334</p>	<p>Charakterystyka wyjściowa pacjentów Wysocki 2009</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>N=1548* / 698**</th> <th>PHiD-CV + MenC-CRM</th> <th>PHiD-CV + MenC-TT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, średnia w tyg. (SD)¹</td> <td>-</td> <td>8,0 (2,23) **</td> <td>8,1 (2,13) **</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)</td> <td>-</td> <td>49,7 **</td> <td>50,3 **</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, n (%)</td> <td>-</td> <td>46,1 **</td> <td>53,9 **</td> </tr> <tr> <td>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N</td> <td>-</td> <td>TVC 385 ATP 171</td> <td>TVC 387 ATP 178</td> </tr> </tbody> </table> <p>*TVC – total vaccinated cohort; ** ATP – according to protocol ¹ w momencie przyjęcia 1. dawki.</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci zdrowe; wiek płodowy w momencie urodzenia 36-42 tygodnie; Wiek 6-16 tygodni; Pismna zgoda rodziców lub opiekunów; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przebyta choroba lub potwierdzona immunizacja przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, WZW typu B, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b; Przyjmowanie produktów krwi lub leków immunosupresyjnych; Wady wrodzone lub poważne choroby przewlekłe; Zaburzenia neurologiczne lub napady padaczkowe w wywiadzie. 	Parametr	N=1548* / 698**	PHiD-CV + MenC-CRM	PHiD-CV + MenC-TT	Wiek, średnia w tyg. (SD) ¹	-	8,0 (2,23) **	8,1 (2,13) **	Dziewczynki, n (%)	-	49,7 **	50,3 **	Chłopcy, n (%)	-	46,1 **	53,9 **	Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	-	TVC 385 ATP 171	TVC 387 ATP 178	<p>Interwencja</p> <ul style="list-style-type: none"> PCV10 (PHiD-CV; Synflorix) MenC-CRM (Meningitec) MenC-TT (NeisVac-C) DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) <p>Dawkowanie</p> <ul style="list-style-type: none"> PCV10; DTPa-HBV-IPV/Hib Szczepienie pierwotne: 2., 4. i 6. msc życia MenC-CRM; MenC-TT Szczepienie pierwotne: 2., 4. i 7. (Polska) msc życia Szczepienie uzupełniające: nieocenisane (nieadekwatny schemat interwencji z DTPa-IPV+Hib) <p>Okres obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego <p>Sposób podania</p> <ul style="list-style-type: none"> Iniekcje domięśniowe, PCV10 w prawe udo, DTPa-HBV-IPV/Hib w górną część lewego uda, MenC-CRM/MenC-TT w dolną część lewego uda. 	<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT); Bezpieczeństwo: odczyny poszczepienne (miejscowe, ogólnie). <p>Uwaga:</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu oceniano również immunogenność w odniesieniu do antygenów pneumokokowych i meningokokowych (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT). Nie stanowi to jednak przedmiotu oceny niniejszej analizy.
		Parametr	N=1548* / 698**	PHiD-CV + MenC-CRM	PHiD-CV + MenC-TT																			
Wiek, średnia w tyg. (SD) ¹	-	8,0 (2,23) **	8,1 (2,13) **																					
Dziewczynki, n (%)	-	49,7 **	50,3 **																					
Chłopcy, n (%)	-	46,1 **	53,9 **																					
Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	-	TVC 385 ATP 171	TVC 387 ATP 178																					
Gimenez-Sanchez 2011	<p>Badanie RCT, faza III, typu double-blind (podwójne zaślepienie), wieloośrodkowe; 35 ośrodków w Hiszpanii, ocena w skali JADAD – 3/5</p> <p>Źródło finansowania: Wyath Vaccines Research</p>	<p>Charakterystyka wyjściowa pacjentów Gimenez-Sanchez 2011</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>N=619*</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, średnia w msc (SD)¹</td> <td>2,2 (0,5)</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)¹</td> <td>148 (47,0)</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, n (%)¹</td> <td>167 (53,0)</td> </tr> <tr> <td>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N</td> <td>315</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ – grupa PCV13 w momencie przyjęcia 1. dawki; kohorta hiszpańska – 6096A1-501</p>	Parametr	N=619*	Wiek, średnia w msc (SD) ¹	2,2 (0,5)	Dziewczynki, n (%) ¹	148 (47,0)	Chłopcy, n (%) ¹	167 (53,0)	Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	315	<p>Interwencja</p> <ul style="list-style-type: none"> PCV13 (Prevenar) MenC-CRM (Meningitec) DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) M-M-R II <p>Uwaga: W 12 msc podano szczepionkę M-M-R II, ale okres ten nie jest objęty niniejszą analizą.</p> <p>Dawkowanie</p> <ul style="list-style-type: none"> PCV13; DTPa-HBV-IPV/Hib 	<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT). <p>Uwaga:</p> <ul style="list-style-type: none"> W badaniu oceniano również immunogenność 										
Parametr	N=619*																							
Wiek, średnia w msc (SD) ¹	2,2 (0,5)																							
Dziewczynki, n (%) ¹	148 (47,0)																							
Chłopcy, n (%) ¹	167 (53,0)																							
Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	315																							

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja*/Dawkowanie*/Okres obserwacji*/Sposób podania*	Punkty końcowe											
	<p>Publikacje do badania: Gimenez-Sanchez 2011 [23]</p> <p>NCT00366340</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek 42-98 dni; Pismna zgoda rodziców lub opiekunów; Dzieci zdrowe. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przebyta błonica, krztusiec, tężec, WZW typu B, zakażenie wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b, zakażenie <i>S. pneumoniae</i> i/lub <i>N. meningitidis</i>; Stwierdzone lub podejrzewane zaburzenie układu immunologicznego; Przyjmowanie produktów krwi lub gamma globulin; Wady wrodzone lub poważne choroby przewlekłe; Zaburzenia neurologiczne lub napady padaczkowe w wywiadzie; Udział w badaniu klinicznym; Pozostałe przeciwwskazania do immunizacji; Immunizacja przy porodzie (BCG, WZW B) nie stanowiła kryterium wykluczenia; Immunizacja przeciw rotawirusom mogła być podawana w koadministracji; Immunizacja w zakresie odra, świnka, różyczka, półpasiec, WZW A nie stanowiła kryterium wykluczenia, ale nie mogła być podawana w koadministracji. 	<p>Okres obserwacji</p> <p>Sposób podania</p>	<p>• Szczepienie pierwotne: 2., 4. i 6. msc życia MenC-CRM</p> <p>• Szczepienie pierwotne: 2., 4. msc życia Szczepienie uzupełniające: nieocieniane (nieadekwatny schemat interwencji z DTap-IPV+HiB)</p> <p>• 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego</p> <p>Iniekcje domięśniowe, PCV13 w przednioboczną część lewego uda, DTPa-HBV-IPV/HiB w przednioboczną część prawego uda.</p>	<p>w odniesieniu do antygenów pneumokokowych (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT). Nie stanowi to jednak przedmiotu oceny niniejszej analizy.</p>										
Martinon-Torres 2012	<p>Badanie RCT, faza III, typu double-blind (podwójne zaślepienie), wielośrodkowe; 23 ośrodki w Hiszpanii, ocena w skali JADAD – 3/5</p> <p>Źródło finansowania: Wyeth (przejęty przez Pfizer)</p> <p>Publikacje do badania: Martinon-Torres 2012</p> <p>NCT00474339</p>	<p>Charakterystyka wyjściowa pacjentów Martinon-Torres 2012</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>N=449</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, mediana w msc (zakres)¹</td> <td>2,0 (1,3; 3,4)</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)[*]</td> <td>49,3%</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, n (%)[*]</td> <td>50,3%</td> </tr> <tr> <td>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N</td> <td>223</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ – w momencie przyjęcia 1. dawki; [*] TVC – total vaccinated cohort</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek 42-98 dni oraz dzieci zdrowe. Pismna zgoda rodziców lub opiekunów; 	Parametr	N=449	Wiek, mediana w msc (zakres) ¹	2,0 (1,3; 3,4)	Dziewczynki, n (%) [*]	49,3%	Chłopcy, n (%) [*]	50,3%	Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	223	<p>Interwencja</p> <p>Dawkowanie</p>	<p>• PCV13 (Prevenar)</p> <p>• MenC-TT (NeisVac-C)</p> <p>• DTPa-HBV-IPV/HiB (Infanrix hexa)</p> <p>Uwaga: W 12 msc podano szczepionkę Priorix, ale okres ten nie jest objęty niniejszą analizą.</p> <p>• Szczepienie pierwotne: 2., 4. i 6. msc życia MenC-TT</p> <p>• Szczepienie pierwotne: 2., 4. msc życia Szczepienie uzupełniające: nieocieniane (nieadekwatny</p>	<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT); Bezpieczeństwo: odczyn poszczepienne (miejscowe, ogólne). <p>Uwaga: W badaniu oceniano również immunogenność w odniesieniu do antygenów pneumokokowych i meningokokowych (wskaźniki</p>
Parametr	N=449														
Wiek, mediana w msc (zakres) ¹	2,0 (1,3; 3,4)														
Dziewczynki, n (%) [*]	49,3%														
Chłopcy, n (%) [*]	50,3%														
Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	223														

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja*/Dawkowanie*/Okres obserwacji*/Sposób podania*	Punkty końcowe										
		<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przebyta błonica, krztusiec, tężec, WZW typu B, zakażenie wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b, zakażenie <i>S. pneumoniae</i>; Przebyta immunizacja przeciw pneumokokom; Stwierdzone lub podejrzewane zaburzenie układu immunologicznego; Potwierdzona posiewem inwazyjna choroba pneumokokowa; Przyjmowanie produktów krwi lub gamma-globulin; Wady wrodzone lub poważne choroby przewlekłe; Udział w badaniu klinicznym; Pozostałe przeciwwskazania do immunizacji; Immunizacja w zakresie rotawirusów nie była przeciwwskazaniem; Immunizacja w zakresie półpaśca, WZW A, grypy była dozwolona, ale nie w koadministracji. 	<p>schemat interwencji z DTaP-IPV+Hib)</p> <p>Okres obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego <p>Sposób podania</p> <p>Nie określono.</p>	<p>seroprotekcji, GMC/GMT). Nie stanowi to jednak przedmiotu oceny niniejszej analizy.</p>										
Poellabauer 2013	<p>Badanie RCT (studium wykonalności), faza III, typu open-label (otwarte), wielośrodkowe; 24 ośrodki w Hiszpanii i w Polsce, ocena w skali JADAD – 1/5</p> <p>Źródło finansowania: Pfizer</p> <p>Publikacje do badania: Poellabauer 2013</p> <p>NCT01218431</p>	<p>Charakterystyka wyjściowa pacjentów Poellabauer 2013</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>N=956^a / 945^{**}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, średnia w tyg. (mediana, zakres)^a</td> <td>7,7 (8,0; 6-11) **</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)</td> <td>448 (47,4)**</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, n (%)</td> <td>487 (52,6) **</td> </tr> <tr> <td>Liczba populacji uwzględnionej w analizie, N</td> <td>315</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a – w momencie przyjęcia 1. dawki; * zrandomizowani; ** safety data set</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek 8-11 tygodni; Pismna zgoda rodziców lub opiekunów; Dzieci zdrowe. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przebyta immunizacja; Udział w badaniu klinicznym. 	Parametr	N=956 ^a / 945 ^{**}	Wiek, średnia w tyg. (mediana, zakres) ^a	7,7 (8,0; 6-11) **	Dziewczynki, n (%)	448 (47,4)**	Chłopcy, n (%)	487 (52,6) **	Liczba populacji uwzględnionej w analizie, N	315	<p>Interwencja</p> <ul style="list-style-type: none"> PCV13 (Prevenar, 0,5 mL) MenC-TT (NeisVac-C, 0,5 mL) DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa, 0,5 mL) <p>Dawkowanie</p> <p>PCV13; DTPa-HBV-IPV/Hib</p> <ul style="list-style-type: none"> Szczepienie pierwotne: 2., 4. i 6. msc życia MenC-TT Szczepienie pierwotne: 4. i 6. msc życia Szczepienie uzupełniające: 12-13 msc życia <p>Okres obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego i uzupełniającego <p>Sposób podania</p> <ul style="list-style-type: none"> Iniekcje domięśniowe, przednio-boczna część uda. 	<ul style="list-style-type: none"> Brak oceny skuteczności antygenów Infanrix hexa. Bezpieczeństwo: odczyn poszczepienne (miejscowe, ogólne). <p>Uwaga: W badaniu oceniono immunogenność w odniesieniu do antygenów meningokokowych (GMT, rSBA). Nie stanowi to jednak przedmiotu oceny niniejszej analizy.</p>
Parametr	N=956 ^a / 945 ^{**}													
Wiek, średnia w tyg. (mediana, zakres) ^a	7,7 (8,0; 6-11) **													
Dziewczynki, n (%)	448 (47,4)**													
Chłopcy, n (%)	487 (52,6) **													
Liczba populacji uwzględnionej w analizie, N	315													
Merino-Arribas 2017	<p>Badanie RCT, faza III, typu open-label (otwarte), wielośrodkowe; 44</p>		<p>Interwencja</p> <ul style="list-style-type: none"> PCV10 (PHiD-CV; Synflorix) MenC-TT (NeisVac-C) ACWY-TT (Nimenrix) DTPa-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) 	<ul style="list-style-type: none"> Immunogenność w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib 										

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja*/Dawkowanie*/Okres obserwacji*/Sposób podania*	Punkty końcowe																									
	<p>ośrodki w Estonii, Niemczech, Hiszpanii, ocena w skali JADAD – 3/5</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline</p> <p>Publikacje do badania: <i>Merino-Arribas 2017</i>, <i>Merino-Arribas 2018</i></p> <p>NCT01144663</p>	<p>Charakterystyka wyjściowa pacjentów <i>Merino-Arribas 2017</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>N=2095*</th> <th>ACWY-TT_3</th> <th>ACWY-TT_2</th> <th>MenC-TT</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, średnia w tyg. (SD)¹</td> <td>-</td> <td>8.7 (1.5)</td> <td>8.6 (1.5)</td> <td>8.6 (1.5)</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)</td> <td>-</td> <td>255 (48.3)</td> <td>273 (52.1)</td> <td>251 (47.6)</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, n (%)</td> <td>-</td> <td>273 (51.7)</td> <td>251 (47.9)</td> <td>276 (52.4)</td> </tr> <tr> <td>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N</td> <td>1579</td> <td>528</td> <td>524</td> <td>527</td> </tr> </tbody> </table> <p>¹ – w momencie przyjęcia 1. dawki; * TVC – total vaccinated cohort</p> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek 6-12 tygodni; • Wiek płodowy w momencie urodzenia min. 36 tygodni; • Pisemna zgoda rodziców lub opiekunów; • Dzieci zdrowe. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci wymagające opieki; • Przyjmowanie produktów immunosupresyjnych lub produktów krwi; • Udział w badaniu klinicznym; • Planowana immunizacja nieujęta w protokole badania (wyjątek szczepienie przeciw rotawirusom); • Reakcja nadwrażliwości przy immunizacji w wywiadzie; • Poważne defekty wrodzone lub poważne choroby przewlekłe; • Zaburzenia neurologiczne lub napady padaczkowe w wywiadzie; • Ostra postać choroby w momencie kwalifikacji do badania; • Przebyta immunizacja lub choroba (błonica, krztusiec, tężec), WZW typu B, zakażenie wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b, zakażenie <i>S. pneumoniae</i>, zakażenie <i>Neisseria meningitidis</i>; • Immunizacja w zakresie odra, świnka, różyczka, półpasiec nie stanowiło kryterium wykluczenia. 	Parametr	N=2095*	ACWY-TT_3	ACWY-TT_2	MenC-TT	Wiek, średnia w tyg. (SD) ¹	-	8.7 (1.5)	8.6 (1.5)	8.6 (1.5)	Dziewczynki, n (%)	-	255 (48.3)	273 (52.1)	251 (47.6)	Chłopcy, n (%)	-	273 (51.7)	251 (47.9)	276 (52.4)	Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	1579	528	524	527	<p>Dawkowanie</p> <ul style="list-style-type: none"> • PCV10; DTPa-HBV-IPV/Hib • Szczepienie pierwotne: 2, 3, 4 msc życia • MenC-TT; ACWY-TT • Szczepienie pierwotne: 2., (3.), 4. msc życia • Szczepienie uzupełniające: 12 msc życia <p>Okres obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego i uzupełniającego. • SAEs do 6 miesięcy. <p>Sposób podania</p> <p>iniekcje domięśniowe, ACWY-TT i MenC-TT w przednio-boczną część lewego uda, PCV10 w przednio-boczną część prawego uda, DTPa-HBV-IPV/Hib w dolną, przednio-boczną część prawego uda.</p>	<p>(wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpieczeństwo: odczyn poszczepienne (miejscowe, ogólne). <p>Uwaga: W badaniu oceniono immunogenność w odniesieniu do antygenów meningokokowych (GMT, rSBA, hSBA). Nie stanowi to jednak przedmiotu oceny niniejszej analizy.</p>
Parametr	N=2095*	ACWY-TT_3	ACWY-TT_2	MenC-TT																									
Wiek, średnia w tyg. (SD) ¹	-	8.7 (1.5)	8.6 (1.5)	8.6 (1.5)																									
Dziewczynki, n (%)	-	255 (48.3)	273 (52.1)	251 (47.6)																									
Chłopcy, n (%)	-	273 (51.7)	251 (47.9)	276 (52.4)																									
Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	1579	528	524	527																									

* Dotyczą ramion badania spełniających kryteria niniejszej analizy tj. uwzględniających preparaty dostępne w Polsce podawane w skojarzeniu z *Infanrix hexa*.

15.3. Punkty końcowe

W tabeli poniżej zestawiono oceniane w badaniach punkty końcowe.

Tabela 204 Charakterystyka punktów końcowych (Wysocki 2009, Gimenez-Sanchez 2011, Martinon-Torres 2012, Poellabauer 2013, Merino-Arribas 2017)

Punkty końcowe	Opis
Skuteczność kliniczna (immunogenność)	
Odpowiedź immunologiczna: wskaźnik seroprotekcji i serokonwersji	<p>Szczepienie pierwotne: (3 dawki)</p> <ul style="list-style-type: none"> odsetki dzieci, u których uzyskano wskaźnik seroprotekcji lub serokonwersji w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki). <p>Szczepienie uzupełniające (booster): (1 dawka)</p> <ul style="list-style-type: none"> Odsetki dzieci, u których uzyskano wskaźnik seroprotekcji lub serokonwersji w okresie 1 msc po szczepieniu uzupełniającym. <p>Seroprotekcję, czyli wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał zdefiniowano, jako stężenie przeciwciał:</p> <ul style="list-style-type: none"> anty-HBs (≥ 10 mIU/ml i ≥ 100 mIU/ml), anty-PRP ($\geq 0,15$ μg/ml i ≥ 1 μg/ml), anty-błonica ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml), anty-T ($\geq 0,01$ IU/ml, $\geq 0,1$ IU/ml, $\geq 1,0$ IU/ml), anty-polio typ 1, 2, 3 (rozcieńczenie $\geq 1:8$). <p>Serokonwersją, określano co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał anty-PT i anty-FHA oraz stężenie przeciwciał antyPT (≥ 2 EU/ml, ≥ 4 EU/ml) i anty-FHA (≥ 2 EU/ml, ≥ 4 EU/ml) po zaszczepieniu pierwotnym lub uzupełniającym.</p>
Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMT/GMC)	<p>Szczepienie pierwotne: (3 dawki)</p> <ul style="list-style-type: none"> Średnie geometryczna stężenia (GMC) lub średnia geometryczna miana przeciwciał (GMC) przed rozpoczęciem szczepień (tylko w przypadku niektórych przeciwciał) oraz w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki). <p>Szczepienie uzupełniające: (1 dawka)</p> <ul style="list-style-type: none"> Średnie geometryczna stężenia (GMC) lub średnia geometryczna miana przeciwciał (GMC) przed rozpoczęciem szczepień uzupełniającego oraz w okresie 1 msc po szczepieniu uzupełniającym.
Reaktogenność oraz bezpieczeństwo	
Utraty dzieci z badania	Częstość występowania utrat pacjentów z badania ogółem. Wyniki podawano, jako liczby pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, zarówno po fazie szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego.
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych w okresie obserwacji, zarówno po fazie szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego, wraz z określeniem związku z zastosowanym szczepieniem (przez badaczy).
Miejscowe oraz ogólne niepożądane odczyny poszczepienne	Częstość występowania miejscowych – <i>injection site</i> (ból, zaczerwienienie, obrzęk, rozległy obrzęk szczepionej kończyny) oraz ogólnych - <i>systemic</i> (gorączka, wymioty, płacz, senność, anoreksja, drażliwość), spodziewanych - <i>solicited</i> (predefiniowanych) oraz niespodziewanych – <i>non-solicited</i> (innych niż predefiniowane) odczynów poszczepiennych na podstawie dzienników wypełnianych przez rodziców lub opiekunów. Miejscowe oraz ogólne, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne były rejestrowane przez rodziców/opiekunów (czas trwania, nasilenie) w okresie 7 dni po każdym szczepieniu. Każde dziecko było obserwowane po szczepieniu celem monitorowania wystąpienia natychmiastowych, niespodziewanych odczynów poszczepiennych. Każde <u>spodziewane zdarzenia</u> (odczyny poszczepienne) zostały sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem. Preferowano pomiar temperatury <i>per rectum</i> . Wszystkie <u>miejscowe niespodziewane</u> zdarzenia zostały również sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem. Natomiast w przypadku

Punkty końcowe	Opis	
	<p>niespodziewanych ogólnych (ang. <i>systemic</i>) zdarzeń związek przyczynowy z otrzymaną szczepionką był analizowany przez badaczy. Niespodziewane zdarzenia niepożądane były rejestrowane przez rodziców/opiekunów w dziennikach przez 30 dni po każdym szczepieniu. Niepożądane odczyny poszczepienne były kategoryzowane pod kątem intensywności na: łagodne (1. stopnia nasilenia), umiarkowane (2 stopień nasilenia), poważne (3. stopnia nasilenia).</p>	
Definicje stopni nasilenia poszczególnych odczynów poszczepiennych		
Punkt końcowy	Definicja	
NOP /AE	3. stopnia	objaw zaburzający normalną codzienną aktywność ^{2,4}
Tkliwość	ogółem	brak; obecna; utrudniająca ruchy kończyn ³
Ból	3. stopnia	ból pojawiający się w momencie dotknięcia/poruszenia kończyną lub spontanicznie ^{2,4}
Zaczerwienienie i obrzęk	ogółem	brak; łagodny (0.5–2.0 cm), umiarkowany (2.5–7.0 cm), poważny (>7.0 cm) ³
	3. stopnia	średnica zmiany w miejscu iniekcji ≥30 mm ^{2,4}
Gorączka	ogółem	pomiar <i>per rectum</i> ≥38.0°C ²
	3. stopnia	pomiar <i>per rectum</i> >40.0°C ^{2,4}
	ogółem	pomiar <i>per rectum</i> : brak <38.0°C; postać łagodna ≥38.0°C - ≤39.0°C; umiarkowana >39.0°C - ≤40.0°C; poważna >40°C ³
Utrata apetytu	3. stopnia	zaprzestanie przyjmowania posiłków ^{2,4}
Drażliwość	3. stopnia	pląc nie do opanowania lub zaburzający codzienną aktywność ⁴

¹ Poellabauer 2013; ²Merino-Arribas 2017; ³Martinon-Torres 2012; ⁴Wysocki 2009 (Chevalier 2009)

W ocenie skuteczności klinicznej włączonych badań oceniono takie punkty końcowe jak: wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji oraz średnią geometryczną stężenia (GMC) lub miana przeciwciał (GMT). Zarówno seroprotekcja, jak i średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana (GMT) swoistych przeciwciał w surowicy znajdują się wśród surogatów, właściwych do oceny w badaniach klinicznych z użyciem szczepionek, wymienianych przez ekspertów EMA.

Analiza bezpieczeństwa zawiera ocenę takich punktów końcowych jak: ciężkie zdarzenia niepożądane, utraty dzieci z badania ogółem, miejscowe/ogólne odczyny poszczepienne (z podziałem na spodziewane i niespodziewane). W przypadku oceny analizowanych odczynów poszczepiennych określono związek przyczynowy z analizowaną szczepionką.

Zastosowany w badaniach czas obserwacji wydaje się być słuszny i wystarczający do przedstawienia immunogenności (1 miesiąc po przyjęciu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego lub uzupełniającego) oraz profilu bezpieczeństwa (do 1 miesiąca po przyjęciu szczepienia pierwotnego/uzupełniającego).

15.4. Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną oceniano na podstawie pomiaru poziomu przeciwciał w próbkach krwi pobranych 1 miesiąc po serii szczepienia pierwotnego oraz 1 miesiąc po szczepieniu uzupełniającym.

W badaniu *Poellabauer 2013* nie przeprowadzono oceny skuteczności antygenów będących w składzie szczepionki *Infranrix hexa*. Miano przeciwciał anty-D, anty-T, anty-PRP, anty-FHA, anty-PRP oraz anty-HBs oznaczano wykorzystując test immunoenzymatyczny ELISA (ang. *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*).

W przypadku oznaczenia miana przeciwciał anty-polio (typ 1, 2, 3) wykorzystano test seroneutralizacji. Szczegółowe granice mian wyznaczające seroprotekcję zamieszczono w tabeli.

Tabela 205 Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/odpowiedź na szczepienie (Wysocki 2009, Gimenez-Sanchez 2011, Martinon-Torres 2012, Poellabauer 2013, Merino-Arribas 2017)

Rodzaj przeciwciał		Metoda oceny	Poziom przeciwciał/antytoksyn	Status serologiczny
anty-błonica		ELISA	≥ 0,1 IU/ml	Seroprotekcja
anty-tężec		ELISA	≥ 0,1 IU/ml	Seroprotekcja
anty-PRP		ELISA	≥ 0,15 µg/ml [^] ≥ 1,0 µg/ml ^{^^}	Seroprotekcja
anty-HBs		ELISA	≥ 10 mIU/ml	Seroprotekcja
anty-polio	typ 1	Test seroneutralizacji	Rozcieńczenie ≥ 1:8	Seroprotekcja
	typ 2			
	typ 3			
anty-krztusiec	anty-PT	ELISA	≥ 5 EL. U/ml	Odpowiedź na szczepienie
	Anty-FHA			
	anty-PRN			

[^]Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca krótkotrwałą ochronę. ^{^^}Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca długotrwałą ochronę.

Stężenie przeciwciał powyżej wskazanego poziomu zostało uznane za zapewniające ochronę dla wszystkich antygenów za wyjątkiem antygenów krztuśca. W przypadku krztuśca oceniano odpowiedź na szczepienie (VR), która definiowana jest, jako pojawienie się przeciwciał u dzieci seronegatywnych przed szczepieniem oraz utrzymanie się przynajmniej poziomu przeciwciał sprzed szczepienia u dzieci seropozytywnych.

15.4.1. Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji/ odpowiedź na szczepienie)

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki wskaźnika seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką przeciwko pneumokokom i meningokokom po 1 miesiącu od momentu zakończenia schematu szczepienia pierwotnego.

Tabela 206 Immunogenność: Wskaźniki seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko meningokokom i pneumokokom w schemacie szczepienia pierwotnego (Merino-Arribas 2017 (Merino-Arribas 2018), Martinon-Torres 2012, Gimenez-Sanchez 2011)

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N	%	(95% CI) lub %	GRADE ¹
anty-błonica	Merino-Arribas 2017* (Merino-Arribas 2018)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 3	117	100	(96,9; 100)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 2	113	100	(96,8; 100)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	115	100	(96,8; 100)	Niska
	Martinon-Torres 2012	Infanrix hexa + Prevenar 13 + NeisVac-C	196	98,5	(95,6; 99,7)	Niska

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N	%	(95% CI) lub %	GRADE ¹	
	<i>Gimenez-Sanchez 2011</i>	<i>Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec</i>	290	99,3	(97,5; 99,9)	Niska	
	<i>Wysocki 2009 (Knuf 2009)</i>	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec</i>	169	100	(97,8; 100)	Niska	
		<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>	175	100	(97,9; 100)	Niska	
anty-tężec	<i>Merino-Arribas 2017* (Merino-Arribas 2018)</i>	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3</i>	117	100	(96,9; 100)	Niska	
		<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2</i>	113	100	(96,8; 100)	Niska	
		<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>	114	100	(96,8; 100)	Niska	
	<i>Martinon-Torres 2012</i>	<i>Infanrix hexa + Prevenar 13 + NeisVac-C</i>	174	96,6	(92,6; 98,7)	Niska	
	<i>Gimenez-Sanchez 2011</i>	<i>Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec</i>	277	98,6	(96,3; 99,6)	Niska	
	<i>Wysocki 2009 (Knuf 2009)</i>	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec</i>	169	100	(97,8; 100)	Niska	
		<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>	175	100	(97,9; 100)	Niska	
	anty-ppp ^a	<i>Merino-Arribas 2017* (Merino-Arribas 2018)</i>	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3</i>	119	100	(96,9; 100)	Niska
<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2</i>			113	100	(96,8; 100)	Niska	
<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>			114	99,1	(95,2; 100)	Niska	
<i>Gimenez-Sanchez 2011</i>		<i>Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec</i>	247	95,1	(91,7; 97,5)	Niska	
<i>Wysocki 2009 (Knuf 2009)</i>		<i>Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec</i>	168	98,8	(95,8; 99,9)	Niska	
		<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>	174	100	(97,9; 100)	Niska	
<i>Gimenez-Sanchez 2011</i>		<i>Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec</i>	247	72,1	(66,0; 77,6)	Niska	
		<i>Wysocki 2009 (Knuf 2009)</i>	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec</i>	168	85,7	(79,5; 90,6)	Niska
			<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>	174	94,8	(90,4; 97,6)	Niska
anty-HBs		<i>Merino-Arribas 2017* (Merino-Arribas 2018)</i>	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3</i>	86	98,8	(93,7; 100)	Niska
	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2</i>		84	100	(95,7; 100)	Niska	
	<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>		80	98,8	(93,2; 100)	Niska	
	<i>Wysocki 2009 (Knuf 2009)</i>	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec</i>	63	100	(94,3; 100)	Niska	
		<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>	80	96,3	(89,4; 99,2)	Niska	
	<i>Wysocki 2009 (Knuf 2009)**</i>	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec</i>	25	100	(86,3; 100)	Niska	

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N	%	(95% CI) lub %	GRADE ¹	
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	34	100	(89,7; 100)	Niska	
anty-polko	typ 1	Merino-Arribas 2017* (Merino-Arribas 2018)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 3	91	100	(96,0; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 2	83	100	(95,7; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	86	97,7	(91,9; 99,7)	Niska
		Gimenez-Sanchez 2011	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec	280	100	(98,7; 100)	Niska
		Wysocki 2009 (Knuf 2009)	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	39	100	(91,0; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	44	100	(92,0; 100)	Niska
	typ 2	Merino-Arribas 2017* (Merino-Arribas 2018)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 3	81	100	(95,5; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 2	71	98,6	(92,4; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	72	97,2	(90,3; 99,7)	Niska
		Gimenez-Sanchez 2011	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec	277	100	(98,7; 100)	Niska
		Wysocki 2009 (Knuf 2009)	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	31	100	(88,8; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	42	100	(91,6; 100)	Niska
	typ 3	Merino-Arribas 2017* (Merino-Arribas 2018)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 3	93	100	(96,1; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 2	79	100	(95,4; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	78	98,7	(93,1; 100)	Niska
		Gimenez-Sanchez 2011	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec	279	100	(98,7; 100)	Niska
		Wysocki 2009 (Knuf 2009)	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	34	100	(89,7; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	36	100	(90,3; 100)	Niska
anty-krztusiec	anty-PT	Merino-Arribas 2017* (Merino-Arribas 2018)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 3	117	100	(96,9; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 2	111	100	(96,7; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	115	100	(96,8; 100)	Niska
		Gimenez-Sanchez 2011	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec	293	100	(98,7; 100)	Niska
		Wysocki 2009 (Knuf 2009)	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	168	100	(97,8; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	174	100	(97,9; 100)	Niska

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N	%	(95% CI) lub %	GRADE ¹	
anty-FHA	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	117	100	(96,9; 100)	Niska	
		Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	111	100	(96,7; 100)	Niska	
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	115	100	(96,8; 100)	Niska	
	<i>Gimenez-Sanchez 2011</i>	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec	293	100	(98,7; 100)	Niska	
	Wysocki 2009 (<i>Knuf 2009</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	168	100	(97,8; 100)	Niska	
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	174	100	(97,9; 100)	Niska	
	anty-PRN	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	117	100	(96,9; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	112	100	(96,8; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	115	100	(96,8; 100)	Niska
		<i>Gimenez-Sanchez 2011</i>	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec	293	100	(98,7; 100)	Niska
Wysocki 2009 (<i>Knuf 2009</i>)		Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	168	100	(97,8; 100)	Niska	
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	174	99,4	(96,8; 100)	Niska	
Odpowiedź szczepionkowa (VR)							
anty-krztusiec	anty-PT	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	109	90,8	(83,8; 95,5)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	102	95,1	(88,9; 98,4)	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	108	88,9	(81,4; 94,1)	
	anty-FHA	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	111	90,1	(83,0; 94,9)	
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	103	90,3	(82,9; 95,2)	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	108	82,4	(73,9; 89,1)	
	anty-PRN	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	112	93,8	(87,5; 97,5)	
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	103	93,2	(86,5; 97,2)	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	109	89,9	(82,7; 94,9)	

*ATP – according to protocol; ** kohorta polska; #wartość stężenia zapewniająca krótkotrwałą ochronę - 0,15 µg/ml, długotrwałą ochronę - 1,0 µg/ml; ¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

Oceniany w badaniach wskaźnik seroprotekcji jak i odpowiedź na szczepienie, w analizowanych grupach osiągnęły wysoki poziom.

W analizowanych grupach terapeutycznych, gdzie zastosowano *Infanrix hexa* w koadministracji, po pełnym cyklu szczepienia pierwotnego w grupie dzieci uzyskano całkowity ochronny poziom (100%) dla antygenów: błonica, tężec (*Merino-Arribas 2017* - grupa Synflorix + Nimenrix_3 / Nimenrix_2 / NeisVac-C; Wysocki 2009 - Synflorix +

Meningitec / NeisVac-C), anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ (*Merino-Arribas 2017* - grupa Synflorix + Nimenrix_3 / Nimenrix_2 / NeisVac-C), anty-HBs (*Merino-Arribas 2017* - grupa Synflorix + Nimenrix_2; *Wysocki 2009* - Synflorix + Meningitec; *Wysocki 2009* - kohorta polska - Synflorix + Meningitec / NeisVac-C), polio typ 1 (*Merino-Arribas 2017* - Synflorix + Nimenrix_3 / Nimenrix_2; *Gimenez-Sanchez 2011* - Prevenar 13 + Meningitec; *Wysocki 2009* - Synflorix + Meningitec / NeisVac-C), polio typ 2 (*Merino-Arribas 2017* - Synflorix + Nimenrix_3; *Gimenez-Sanchez 2011* - Prevenar 13 + Meningitec; *Wysocki 2009* - Synflorix + Meningitec / NeisVac-C), polio typ 3 (*Merino-Arribas 2017* - Synflorix + Nimenrix_3 / Nimenrix_2; *Gimenez-Sanchez 2011* - Prevenar 13 + Meningitec; *Wysocki 2009* - Synflorix + Meningitec / NeisVac-C), anty-PT oraz anty-FHA (*Merino-Arribas 2017* - grupa Synflorix + Nimenrix_3 / Nimenrix_2 / NeisVac-C; *Wysocki 2009* - Synflorix + Meningitec / NeisVac-C; *Gimenez-Sanchez 2011* - Prevenar 13 + Meningitec), anty-PRN (*Merino-Arribas 2017* - grupa Synflorix + Nimenrix_3 / Nimenrix_2 / NeisVac-C; *Wysocki 2009* - Synflorix + Meningitec; *Gimenez-Sanchez 2011* - Prevenar 13 + Meningitec).

W przypadku pozostałych antygenów wskaźnik seroprotekcji w grupach koadministracji *Infanrix hexa* wynosił powyżej 90% dla antygenów: błonica oraz tężec (*Martinon-Torres 2012* - Prevenar 13 + NeisVac-C; *Gimenez-Sanchez 2011* - Prevenar 13 + Meningitec), anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$ (*Merino-Arribas 2017* - grupa Synflorix + NeisVac-C; *Gimenez-Sanchez 2011* - Prevenar 13 + Meningitec; *Wysocki 2009* - Synflorix + Meningitec), polio typ 1 i typ 3 (*Merino-Arribas 2017* - grupa Synflorix + NeisVac-C), polio typ 2 (*Merino-Arribas 2017* - grupa Synflorix + Nimenrix_2 / NeisVac-C), anty-PRN oraz anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ (*Wysocki 2009* - Synflorix + NeisVac-C) oraz poniżej 90% w przypadku anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ (*Gimenez-Sanchez 2011* - Prevenar 13 + Meningitec; *Wysocki 2009* - Synflorix + Meningitec).

Odpowiedź szczepionkowa (antygeny krztuśca - anty-PT, anty-FHA, anty-PRN) oceniana jedynie w badaniu *Merino-Arribas 2017* uzyskała poziom powyżej 90% dla grup *Infanrix hexa* + Synflorix + Nimenrix_2 oraz *Infanrix hexa* + Synflorix + Nimenrix_3. Natomiast w grupie *Infanrix hexa* + Synflorix + NeisVac-C poziom ochrony zawierał się w przedziale 80-90%.

Poniżej w tabeli zamieszczono wyniki wskaźnika seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko pneumokokom (PCV13, Prevenar 13) po 1 msc od momentu zakończenia szczepienia uzupełniającego.

Tabela 207 Immunogenność: Wskaźniki seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko meningokokom i pneumokokom w schemacie szczepienia uzupełniającego (*Merino-Arribas 2017* (*Merino-Arribas 2018*))

Rodzaj przeciwciał		Badanie	Interwencja	N	%	(95% CI) lub %	GRADE ¹
anty-błonica	$\geq 0,1$ IU/ml	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	116	100	(96,9; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	111	100	(96,7; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	118	100	(96,9; 100)	Niska
anty-tężec	$\geq 0,1$ IU/ml	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	116	100	(96,9; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	111	100	(96,7; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	118	100	(96,9; 100)	Niska

Rodzaj przeciwciał		Badanie	Interwencja	N	%	(95% CI) lub %	GRADE ¹
anty-PRP	≥20,15 µg/ml	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	116	100	(96,9; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	112	100	(96,8; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	118	100	(96,9; 100)	Niska
anty-HBs		<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	97	97,9	(92,7; 99,7)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	97	100	(96,3; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	100	100	(96,4; 100)	Niska
anty-polio	typ 1	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	85	100	(95,8; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	85	100	(95,8; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	84	100	(95,7; 100)	Niska
	typ 2	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	70	100	(94,9; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	74	100	(95,1; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	68	100	(94,7; 100)	Niska
	typ 3	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	79	100	(95,4; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	67	100	(94,6; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	69	100	(94,8; 100)	Niska
anty-krztusiec	anty-PT	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	110	100	(96,7; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	109	100	(96,7; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	116	100	(96,9; 100)	Niska
	anty-FHA	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	113	100	(96,8; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	111	100	(96,7; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	116	100	(96,9; 100)	Niska
	anty-PRN	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	116	100	(96,9; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	110	100	(96,7; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	118	100	(96,9; 100)	Niska
Odpowiedź szczepionkowa (VR)							

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N	%	(95% CI) lub %	GRADE ¹	
anty-krztuśiec	anty-PT	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	109	94,5	(88,4; 98,0)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	109	97,2	(92,2; 99,4)	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	114	97,4	(92,5; 99,5)	
	anty-FHA	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	111	94,6	(88,6; 98,0)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	107	98,1	(93,4; 99,8)	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	113	96,5	(91,2; 99,0)	
	anty-PRN	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	114	99,1	(95,2; 100)	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	110	100	(96,7; 100)	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	117	99,1	(95,3; 100)	

*ATP – according to protocol; ¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

Oceniany w badaniach wskaźnik seroprotekcji jak i odpowiedź na szczepienie, w fazie uzupełniającej immunizacji osiągnęły wysoki poziom.

W trzech analizowanych grupach badania *Merino-Arribas 2017* (Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3 / Nimenrix_2 / NeisVac-C), po szczepieniu uzupełniającym u dzieci uzyskano całkowity ochronny poziom (100%) dla wszystkich ocenianych antygenów (anty-błonica, anty-tężec, anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$, anty-HBs, anty-polio typ 1, 2, 3, anty-PT, anty-FHA, anty-PRN), z wyjątkiem poziomu 97,9% w grupie Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3 dla anty-HBs.

Odpowiedź szczepionkowa (antygeny krztuśca - anty-PT, anty-FHA, anty-PRN) oceniania jedynie w badaniu *Merino-Arribas 2017* uzyskała poziom powyżej 90% dla grup Synflorix + Nimenrix_3 / Nimenrix_2 / NeisVac-C.

15.4.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)

Średnie geometryczne miana/stężeń przeciwciał (GMT/GMC) zamieszczone w analizowanych badaniach przedstawiono w tabelach poniżej. Dane przedstawione poniżej dotyczą fazy pierwotnej badania, gdzie zastosowano schemat 3-dawkowy Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką pneumokokową i meningokokową.

Tabela 208 Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC) po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką pneumokokową i meningokokową w schemacie szczepienia pierwotnego (*Merino-Arribas 2017 (Merino-Arribas 2018)*, *Martinon-Torres 2012*, *Gimenez-Sanchez 2011*)

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N	GMC/GMT (95% CI)	GRADE ¹
anty-błonica ≥0,1 IU/ml	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	117	2,171 (1,893; 2,490)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	113	2,640 (2,274; 3,065)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	115	2,488 (2,169; 2,855)	Niska
	<i>Martinon-Torres 2012</i>	Infanrix hexa + Prevenar 13 + NeisVac-C	196	0,79 (0,69; 0,90)	Niska
	<i>Gimenez-Sanchez 2011</i>	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec	-	1,19 (1,08; 1,30)	Niska
	<i>Wysocki 2009 (Knuf 2009)</i>	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	169	2,808 (2,521; 3,127)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	175	2,263 (1,975; 2,593)	Niska
anty-tęciec ≥0,1 IU/ml	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	117	3,137 (2,790; 3,527)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	113	3,370 (2,980; 3,811)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	114	4,339 (3,833; 4,912)	Niska
	<i>Martinon-Torres 2012</i>	Infanrix hexa + Prevenar 13 + NeisVac-C	174	1,10 (0,94; 1,27)	Niska
	<i>Gimenez-Sanchez 2011</i>	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec	-	0,90 (0,80; 1,01)	Niska
	<i>Wysocki 2009 (Knuf 2009)</i>	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	169	3,522 (3,185; 3,896)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	175	5,259 (4,828; 5,729)	Niska
anty-PRP ≥0,15 µg/ml	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	119	4,011 (3,275; 4,912)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	113	3,573 (2,946; 4,334)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	114	4,662 (3,788; 5,739)	Niska
	<i>Gimenez-Sanchez 2011</i>	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec	-	1,88 (1,57; 2,24)	Niska
	<i>Wysocki 2009 (Knuf 2009)</i>	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	168	4,343 (3,556; 5,304)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	174	6,708 (5,762; 7,810)	Niska
anty-HBs m IU/ml	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	86	692,3 (513,2; 934,0)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	84	732,2 (555,1; 965,8)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	80	729,5 (530,3; 1003,5)	Niska
	<i>Wysocki 2009 (Knuf 2009)</i>	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	63	875,7 (706,6; 1085,3)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	80	779,5 (594,3; 1022,4)	Niska

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N	GMC/GMT (95% CI)	GRADE ¹		
anty-podło	typ 1	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 3	91	279,6 (222,4; 351,5)	Niska	
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 2	83	317,9 (227,6; 444,0)	Niska	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	86	277,7 (200,7; 384,1)	Niska	
		<i>Gimenez-Sanchez 2011</i>	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec	-	436,98 (378,21; 504,88)	Niska	
		<i>Wysocki 2009</i> (<i>Knuf 2009</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	39	284,0 (191,6; 423,6)	Niska	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	44	427,2 (301,1; 606,3)	Niska	
	typ 2	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 3	81	225,2 (173,2; 292,6)	Niska	
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 2	71	244,8 (173,3; 345,9)	Niska	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	72	232,7 (160,8; 336,6)	Niska	
		<i>Gimenez-Sanchez 2011</i>	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec	-	266,34 (227,84; 311,36)	Niska	
		<i>Wysocki 2009</i> (<i>Knuf 2009</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	31	327,1 (196,7; 543,9)	Niska	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	42	251,8 (176,2; 359,9)	Niska	
	typ 3	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 3	93	642,7 (478,7; 862,8)	Niska	
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 2	79	675,0 (486,3; 936,9)	Niska	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	78	494,3 (347,4; 703,3)	Niska	
		<i>Gimenez-Sanchez 2011</i>	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec	-	897,67 (766,3; 1051,6)	Niska	
		<i>Wysocki 2009</i> (<i>Knuf 2009</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	34	572,8 (361,7; 907,3)	Niska	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	36	608,9 (413,6; 896,5)	Niska	
	anty-krztusiec	anty-PT	<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 3	117	52,7 (46,5; 59,8)	Niska
				Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 2	111	56,3 (49,5; 64,0)	Niska
				Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	115	56,4 (50,6; 63,0)	Niska
			<i>Gimenez-Sanchez 2011</i>	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec	-	51,51 (47,94; 55,34)	Niska
			<i>Wysocki 2009</i> (<i>Knuf 2009</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	168	38,4 (34,9; 42,4)	Niska
				Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	174	43,1 (39,1; 47,5)	Niska
anty-FHA		<i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 3	117	124,3 (109,0; 141,8)	Niska	
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix 2	111	149,2 (131,2; 169,6)	Niska	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	115	132,0 (115,1; 151,3)	Niska	

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N	GMC/GMT (95% CI)	GRADE ¹
anty-PRN	<i>Gimenez-Sanchez 2011</i>	<i>Infanrix hexa + Prevenar 13 + Meningitec</i>	-	179,04 (165,34; 193,87)	Niska
		<i>Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec</i>	168	162,6 (147,1; 179,7)	Niska
	<i>Wysocki 2009 (Knuf 2009)</i>	<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>	174	184,3 (165,8; 204,9)	Niska
		<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3</i>	117	122,0 (104,1; 143,1)	Niska
	<i>Merino-Arribas 2017* (Merino-Arribas 2018)</i>	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2</i>	112	134,9 (119,0; 152,9)	Niska
		<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>	115	132,0 (113,6; 153,5)	Niska
		<i>Gimenez-Sanchez 2011</i>	-	141,39 (1,57; 2,24)	Niska
	<i>Wysocki 2009 (Knuf 2009)</i>	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec</i>	168	95,1 (84,4; 107,2)	Niska
		<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>	174	107,5 (94,0; 123)	Niska

*ATP – according to protocol; ** kohorta polska; *Merino-Arribas 2017* – GMC/GMT; ¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

W tabeli poniżej zamieszczono wyniki uzyskane po fazie uzupełniającej badania.

Tabela 209 Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC) po podaniu szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką pneumokokową i meningokokową w schemacie szczepienia uzupełniającego (*Merino-Arribas 2017 (Merino-Arribas 2018)*)

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N	GMC/GMT (95% CI)	GRADE ¹	
anty-błonicy	≥0,1 IU/ml	<i>Merino-Arribas 2017* (Merino-Arribas 2018)</i>	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3</i>	116	5,032 (4,337; 5,838)	Niska
			<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2</i>	111	5,438 (4,600; 6,430)	Niska
			<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>	118	6,437 (5,589; 7,413)	Niska
anty-tężec	≥0,1 IU/ml	<i>Merino-Arribas 2017* (Merino-Arribas 2018)</i>	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3</i>	116	10,234 (9,128; 11,475)	Niska
			<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2</i>	111	11,004 (9,721; 12,456)	Niska
			<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>	118	13,016 (11,640; 14,554)	Niska
anty-PRP	≥0,15 µg/ml	<i>Merino-Arribas 2017* (Merino-Arribas 2018)</i>	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3</i>	116	17,350 (14,124; 21,313)	Niska
			<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2</i>	112	17,519 (14,041; 21,859)	Niska
			<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>	118	23,973 (19,194; 29,941)	Niska
anty-HBs	m IU/ml	<i>Merino-Arribas 2017* (Merino-Arribas 2018)</i>	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3</i>	97	3624,9 (2570,0; 5112,8)	Niska
			<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2</i>	97	4129,8 (3095,4; 5509,8)	Niska

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N	GMC/GMT (95% CI)	GRADE ¹
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	100	3878,7 (2861,7; 5257,3)	Niska
anty-polio	typ 1 <i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	85	909,8 (694,1; 1192,6)	-
		Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	85	1070,9 (812,5; 1411,4)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	84	1217,7 (956,5; 1550,2)	
	typ 2 <i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	70	1205,7 (902,2; 1611,3)	-
		Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	74	1306,3 (985,1; 1732,2)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	68	1419,0 (1088,4; 1849,9)	Niska
	typ 3 <i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	79	1681,0 (1285,1; 2198,9)	-
		Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	67	2167,8 (1645,7; 2855,6)	
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	69	1852,2 (1425,6; 2406,4)	Niska
anty-krztusiec	anty-PT <i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	110	82,5 (71,9; 94,7)	-
		Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	109	78,2 (67,8; 90,2)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	116	82,7 (72,5; 94,4)	Niska
	anty-FHA <i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	113	285,5 (250,6; 325,4)	-
		Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	111	296,3 (258,5; 339,7)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	116	302,9 (266,8; 343,9)	Niska
	anty-PRN <i>Merino-Arribas 2017*</i> (<i>Merino-Arribas 2018</i>)	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	116	283,7 (233,9; 344,1)	-
		Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	110	290,8 (242,5; 348,7)	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	118	334,3 (282,9; 395,1)	Niska

¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia; *ATP – according to protocol; *Merino-Arribas 2017* – GMC/GMT.

15.5. Bezpieczeństwo

W zidentyfikowanych próbach klinicznych wystąpienie NOP o charakterze miejscowym (ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji) oraz ogólnym (gorączka, senność, drażliwość, utrata apetytu) było oceniane w dniu szczepienia łącznie do 3. dnia obserwacji lub do 7. dnia obserwacji. Przez okres 31 dni po szczepieniu

odnotowywano wystąpienia niespodziewanych odczynów poszczepiennych oraz oceniano ich możliwy związek z otrzymanym szczepieniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane były rejestrowane przez cały okres trwania badania.

15.5.1. Zgony

W ocenianych badaniach w grupach koadministracji szczepionki *Infanrix hexa* ze szczepionkami meningokokowymi (*Meningitec*, *NeisVac-C*, *Nimenrix*) oraz pneumokokowymi (*Synflorix*, *Prevenar 13*) nie wskazano na żaden przypadek zgonu.

15.5.2. Utraty pacjentów z badania

We włączonych do analizy badaniach (*Wysocki 2009*, *Gimenez-Sanchez 2011*, *Martinon-Torres 2012*, *Merino-Arribas 2017*) przedstawiono utraty pacjentów w okresie szczepienia pierwotnego i szczepienia uzupełniającego. Natomiast w publikacji *Poellabauer 2013* nie zamieszczono informacji odnośnie utraty pacjentów na poszczególnych etapach badania.

W próbie klinicznej *Wysocki 2009* spośród 385 pacjentów pediatrycznych grupy *Infanrix hexa* + *Synflorix* + *Meningitec*, do fazy uzupełniającej dotrwało 359, natomiast w grupie *Infanrix hexa* + *Synflorix* + *NeisVac-C* spośród 387 pacjentów do fazy uzupełniającej dotrwało 363 dzieci. Autorzy badania wskazali, że wśród powodów rezygnacji z kontynuacji udziału w badaniu klinicznym, było wycofanie zgody rodziców/opiekunów oraz decyzja badaczy. Wystąpienie zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich) nie stanowiło podstawy rezygnacji w żadnym z przypadków.

W badaniu *Martinon-Torres 2012* przedstawiono informacje w zakresie utraty pacjentów na poszczególnych etapach badania. W fazie pierwotnej immunizacji (stanowiącej przedmiot niniejszej analizy) w grupie *NeisVac-C* + *Prevenar 13* + *Infanrix hexa* utrata pacjentów była związana z: decyzją rodziców/opiekunów (3 przypadki), utratą kontaktu (2 przypadki), innymi powodami (5 przypadków). Wystąpienie zdarzeń niepożądanych nie stanowiło powodu rezygnacji w żadnym z przypadków.

W próbie klinicznej *Merino-Arribas 2017* w fazie początkowej z dalszego udziału w badaniu na skutek wystąpienia NOP zrezygnowano w grupie *Nimenrix* (3 dawki) + *Synflorix* + *Infanrix hexa* 2 pacjentów oraz 1 z powodu ciężkich NOP (SAE). W 1 grupie *NeisVac-C* + *Synflorix* + *Infanrix hexa* z powodu NOP przerwano immunizację 1 dziecka. Zaobserwowane zdarzenia niepożądane nie zostały ocenione przez badaczy, jako związane z przeprowadzoną immunizacją. Pozostałe rezygnacje z badania w fazie początkowej były następujące: w grupie *Nimenrix* (3 dawki): naruszenie protokołu – 2, wycofanie zgody – 9, zmiana miejsca zamieszkania – 4, utrata z okresu obserwacji – 2; w grupie *Nimenrix* (2 dawki): wycofanie zgody – 5, zmiana miejsca zamieszkania – 1, inne – 1; w grupie *NeisVac-C* wycofanie zgody – 10, zmiana miejsca zamieszkania – 3, utrata z okresu obserwacji – 2, inne – 2. Nie odnotowano rezygnacji związanych z wystąpieniem niepożądanych odczynów poszczepiennych (w tym również ciężkich NOP) w fazie uzupełniającej badania (*booster*) oraz obserwacji wydłużonej do 6 miesięcy. Pozostałe rezygnacje z badania obejmowały w grupie *Nimenrix* (3 dawki): zmiana miejsca zamieszkania – 1, utrata z okresu obserwacji – 4; w grupie *Nimenrix* (2 dawki): zmiana miejsca zamieszkania – 3, utrata z okresu obserwacji – 6; w grupie *NeisVac-C* wycofanie zgody – 1.

15.5.3. Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne

W znajdującej się poniżej tabeli przedstawiono liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne (SAE).

Tabela 210 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym (*Merino-Arribas 2017*)

Badanie	Ciężkie NOP			GRADE ¹
	Dawka	Interwencja	% (n/N)	
<i>Merino-Arribas 2017*</i>	Ogółem (pierwotne + uzupełniające)	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3</i>	10,2 (54/529**)	Niska
		<i>Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2</i>	10,7 (56/523**)	
		<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>	9,9 (52/510**)	

¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia; * follow-up do 6 miesięcy od podania ostatniej dawki szczepienia; ** obliczono

Autorzy opracowania *Merino-Arribas 2017* wskazali, że w okresie obserwacji do 6 miesięcy od zakończenia immunizacji, NOP o charakterze ciężkim dotyczyły we wszystkich ocenianych grupach około 10% dzieci. W badaniu odnotowano tylko 1 przypadek ciężkiego NOP (epilepsja w 7. dniu po podaniu 3 dawki w grupie *Nimenrix_3*) uznanego za prawdopodobnie związany z podaną szczepionką. Żadne poważne zdarzenie niepożądane nie zakończyło się zgonem pacjenta.

W badaniu *Merino-Arribas 2017* oceniano wystąpienie nowych przypadków chorób przewlekłych takich jak zaburzenia autoimmunologiczne, astma, cukrzyca typu 1 czy alergię. Autorzy w okresie obserwacji do 6 miesięcy od zakończenia immunizacji zaobserwowali 2,1-2,9% nowych przypadków takich chorób w poszczególnych grupach.

W pozostałych badaniach nie wskazywano, występowania w grupach koadministracji szczepionki *Infanrix hexa* ze szczepionkami meningokokowymi (*Meningitec*, *NeisVac-C*, *Nimenrix*) oraz pneumokokowymi (*Synflorix*, *Prevenar 13*) ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych związanych z zastosowaną koadministracją.

15.5.4. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W badaniu *Martinon-Torres 2012* występowanie miejscowych odczynów poszczepiennych odnotowano jedynie w związku z podaniem szczepionki pneumokokowej, co nie stanowi przedmiotu niniejszej analizy.

Autorzy próby klinicznej *Poellabauer 2013* wskazali miejscowe NOP, które miały prawdopodobnie związek z podaniem całej koadministracji *NeisVac-C + Prevenar 13 + Infanrix hexa*, a nie tylko *NeisVac-C*, jednak nie jest to jednoznacznie opisane.

Tabela 211 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (*Poellabauer 2013*)

Badanie	Miejscowe NOP		Infanrix hexa + Prevenar 13 + NeisVac-C	GRADE ¹
			% (n**/N)	
<i>Poellabauer 2013</i> *	Zaczerwienienie	2 dawki	41,0 (129/315)	Niska
		uzupełniająca	32,7 (103/315)	
	Stwardnienie	2 dawki	47,9 (151/315)	
		uzupełniająca	33,3 (105/315)	
	Obrzęk	2 dawki	24,8 (78/315)	
		uzupełniająca	24,4 (77/315)	

*NOP miały prawdopodobny związek z podaniem całej koadministracji NeisVac-C + Prevenar 13 + Infanrix hexa, a nie tylko NeisVac-C, jednak nie jest to jednoznaczne; ** obliczono; ¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

W fazie pierwotnej badania *Poellabauer 2013* najczęściej odnotowywano stwardnienie w miejscu podania (prawie u 50% dzieci), i analogiczny objaw miejscowy, choć w mniejszym odsetku wskazywano w fazie uzupełniającej.

Autorzy badania *Merino-Arribas 2017* przedstawili wyniki dla NOP o charakterze miejscowym, związanych z podaniem *Infanrix hexa* bez wskazania konkretnych odsetków w poszczególnych grupach terapeutycznych. Jako najczęściej występujący w fazie pierwotnej (obserwacja 8-dniowa) objaw miejscowy określono zaczerwienienie w miejscu podania w przedziale 43,1–47,7% dawek (w analizie 4-dniowej odsetek wynosił 43,1–47,6%). Autorzy badania wskazali, że objawy miejscowe 3. stopnia dotyczyły podania nie więcej niż 5,1% dawek *Infanrix hexa* (w okresie 4 dni). Analogicznie w fazie uzupełniającej najczęściej odnotowywano zaczerwienienie w miejscu podania w przedziale 52,5–57,0% dawek (w analizie 4-dniowej odsetek wynosił 43,1–47,6%), natomiast objawy miejscowe 3. stopnia dotyczyły nie więcej niż 7,9% przyjętych dawek (w okresie 4 dni). Podsumowując, spodziewane NOP o charakterze miejscowym obserwowano prawie zawsze w pierwszych 4 dniach od podania dawki *Infanrix hexa*.

W tabeli przedstawiono dane dotyczące występowania NOP o charakterze miejscowym, występujące po wstrzyknięciu którejkolwiek ze szczepionek, które raportowano w okresie 4 dni (dzień 0. do 3.) po immunizacji pierwotnej (*Wysocki 2009 (Chevallier 2009)*).

Tabela 212 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (*Wysocki 2009 (Chevallier 2009)*)

Badanie	Rodzaj	Interwencja	Miejscowe NOP		GRADE ¹
			ogółem	3. stopnia	
<i>Wysocki 2009 (Chevallier 2009)</i>	Ból	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	34,3	3,1	Niska
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	34,2	2,7	
	Zaczerwienienie	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	46,8	2,5	
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	44,3	1,5	
	Obrzęk	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	37,4	3,1	
		Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	32,4	1,9	

*według pomiaru *per rectum*; ¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

W badaniu *Wysocki 2009* spośród raportowanych odczynów poszczepiennych o charakterze miejscowym najczęściej występowało zaczerwienienie w miejscu podania (około 45% przyjętych dawek) w obu grupach koadministracji *Infanrix hexa* + *Synflorix* + *Meningitec* oraz *Infanrix hexa* + *Synflorix* + *NeisVac-C*. W przypadku miejscowych NOP, żadne z obserwowanych tj. ból, zaczerwienienie i obrzęk, nie wystąpiło u więcej niż 3,1% przyjętych dawek.

15.5.5. Ogólne niepożądane odczyny poszczepienne

W tabelach poniżej zamieszczono liczby i odsetki pacjentów, u których odnotowano niepożądane odczyny poszczepienne o charakterze ogólnym. W pierwszej tabeli zamieszczono dane dotyczące występowania gorączki o różnym nasileniu, które raportowano w okresie 4 dni po każdej dawce szczepienia (*Martinon-Torres 2012*).

Tabela 213 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły spodziewane ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w postaci gorączki (*Martinon-Torres 2012*)

Badanie	Gorączka*		Infanrix hexa + Prevenar 13 + NeisVac-C	GRADE ¹
	Rodzaj	Dawka	% (n/N)	
<i>Martinon-Torres 2012</i>	≥38°C - ≤39°C	1. dawka	22,9 (46/201)	Niska
		2. dawka	32,6 (59/181)	
		3. dawka	20,9 (36/172)	
	>39°C - ≤40°C#	1. dawka	1,0 (2/196)	
		2. dawka	1,7 (3/177)	
		3. dawka	3,6 (6/166)	
	>40°C**	1. dawka	0 (0/196)	
		2. dawka	0 (0/177)	
		3. dawka	0 (0/166)	

*według pomiaru *per rectum*; **poważna; #umiarkowana; ¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

W badaniu *Martinon-Torres 2012* w grupie pacjentów pediatrycznych, którym podano schemat koadministracji Infanrix hexa + Prevenar 13 + NeisVac-C nie odnotowano przypadku wystąpienia poważnej gorączki (>40°C pomiar *per rectum*), natomiast gorączka w stopniu umiarkowanym dotyczyła jedynie 1,0%, 1,7% oraz 3,6% dzieci po podaniu odpowiednio 1., 2. oraz 3. dawki szczepienia. W tabeli przedstawiono dane dotyczące występowania gorączki o różnym nasileniu, które raportowano w okresie 4 dni (dzień 0. do 3.) po każdej dawce szczepienia (*Wysocki 2009 (Chevallier 2009)*).

Tabela 214 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły spodziewane ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w postaci gorączki (*Wysocki 2009 (Chevallier 2009)*)

Rodzaj	<i>Wysocki 2009 (Chevallier 2009)</i>		GRADE ¹
	Interwencja	Gorączka*, %	
≥38°C - ≤39°C	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec ^e	37,6	Niska
	Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	38,5	
>39°C - ≤40°C	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	3,6	
	Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	3,9	
>40°C	Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec	0	
	Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	0,2	

*według pomiaru *per rectum*; ¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

W badaniu *Wysocki 2009* łagodna gorączka wystąpiła po przyjęciu prawie 40% dawek Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec / NeisVac-C, natomiast gorączka w stopniu umiarkowanym jedynie u niecałych 4% w obu grupach. Tymczasem wystąpienie poważnej gorączki (>40°C pomiar *per rectum*), dotyczyło jedynie 0,2% przyjętych dawek w grupie Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C.

W tabeli przedstawiono dane dotyczące występowania gorączki o różnym nasileniu, które raportowano w dniach 0-7 (8 dni) po każdym szczepieniu (*Merino-Arribas 2017*) oraz w okresie 3 dni w fazie początkowej oraz w fazie uzupełniającej immunizacji (*booster*) w badaniu *Poellabauer 2013*. Przedstawione odsetki z badania *Merino-Arribas 2017* w zakresie wystąpienia gorączki zostały odczytane z wykresów.

Tabela 215 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły spodziewane ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w postaci gorączki (*Poellabauer 2013, Merino-Arribas 2017*)

Badanie	Gorączka				GRADE ¹
	Rodzaj	Dawka	Interwencja	% (n ^a /N)	
<i>Poellabauer 2013</i>		2 dawki ^a	Infanrix hexa + Prevenar 13 + NeisVac-C	42,2 (133/315)	Niska
		uzupełniająca ^a	Infanrix hexa + Prevenar 13 + NeisVac-C	18,1 (57/315)	
<i>Merino-Arribas 2017</i>	Ogółem	Pierwotna	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	27,1	
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	27,9	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	28,6	
		uzupełniająca	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	37,9	
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	35,4	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	33,8	
3. stopnia	Pierwotna	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	-		
		Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	-		

Badanie	Gorączka			GRADE ¹
	Rodzaj	Dawka	Interwencja	
		uzupełniająca	Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	-
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	-
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	-
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	1,5

¹według pomiaru *per rectum* >40°C; ²NOP miały prawdopodobny związek z podaniem całej koadministracji NeisVac-C + Prevenar 13 + *Infanrix hexa*, a nie tylko NeisVac-C, jednak nie jest to jednoznaczne; ³obliczono; ⁴miar *per rectum* ≥38°C; ⁵Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

Autorzy badania *Poellabauer 2013* wskazali, że po pierwszym etapie immunizacji gorączka wystąpiła u ponad 40% pacjentów, natomiast w fazie uzupełniającej u niecałych 20%. W badaniu *Merino-Arribas 2017* w fazie immunizacji pierwotnej, gorączkę odnotowywano u niecałych 30% dzieci, natomiast w fazie uzupełniającej u około 35% dzieci. Gorączka w stopniu 3. Została odnotowana w fazie uzupełniającej u jedynie w 1,5% w grupie *Infanrix hexa* + *Synflorix* + *NeisVac-C*. W badaniu *Martinon-Torres 2012* wskazano, że odpowiednio u 41,0%, 54,4% oraz 39,4% po dawce 1., 2., i 3. podano leki przeciwgorączkowe w celu opanowania objawów chorobowych. Natomiast leki przeciwgorączkowe podano profilaktycznie odpowiednio u 41,3%, 47,9%, 44,6% dzieci (dawka 1., 2., 3.).

W znajdującej się poniżej tabeli przedstawiono niepożądane odczyny poszczepienne o ogólnym charakterze, jakie odnotowano w grupie pacjentów, którzy przyjmowali *Infanrix hexa* w koadministracji z *Prevenar 13* oraz *NeisVac-C*. W badaniu *Poellabauer 2013* zdarzenia odnotowywano w okresie do 3 dni od podania dawki, natomiast w *Martinon-Torres 2012* w okresie 4 dni.

Tabela 216 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (*Poellabauer 2013*, *Martinon-Torres 2012*)

Badanie	Ogólne NOP		Infanrix hexa + Prevenar 13 + NeisVac-C	GRADE ¹
	Rodzaj	Dawka	% (n/N)	
<i>Poellabauer 2013</i> [*]	Nadmierna potliwość	2 dawki	7,6 (24 ^{**} /315)	Niska
		Uzupełniająca	4,8 (15 ^{**} /315)	
	Drażliwość	2 dawki	39,0 (123 ^{**} /315)	
		Uzupełniająca	23,8 (75 ^{**} /315)	
	Zaburzenia snu	2 dawki	23,8 (75 ^{**} /315)	
		Uzupełniająca	12,7 (40 ^{**} /315)	
	Senność	2 dawki	35,6 (112 ^{**} /315)	
		Uzupełniająca	6,7 (21 ^{**} /315)	
Wymioty	2 dawki	2,5 (8 ^{**} /315)		
	Uzupełniająca	0,3 (1 ^{**} /315)		
<i>Martinon-Torres 2012</i>	Utrata apetytu	1. dawka	31,4 (64/204)	Niska
		2. dawka	46,6 (88/189)	
		3. dawka	37,1 (66/178)	
	Drażliwość	1. dawka	46,5 (94/202)	
		2. dawka	57,3 (110/192)	
		3. dawka	43,0 (77/179)	
	Senność	1. dawka	38,7 (79/204)	
		2. dawka	39,2 (74/189)	
		3. dawka	21,1 (37/175)	
	Redukcja snu	1. dawka	19,4 (38/196)	
		2. dawka	27,3 (50/183)	
		3. dawka	22,9 (40/175)	

¹NOP miały prawdopodobny związek z podaniem całej koadministracji *NeisVac-C* + *Prevenar 13* + *Infanrix hexa*, a nie tylko *NeisVac-C*, jednak

nie jest to jednoznaczne; **obliczono; ¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

Spośród raportowanych w badaniu *Poellabauer 2013* NOP o charakterze ogólnym w fazie pierwotnej immunizacji najczęściej odnotowywano drażliwość (prawie 40%) oraz senność (ponad 35%). W fazie uzupełniającej badania nadal najczęściej występowała drażliwość (prawie 25% badanych). W badaniu *Martinon-Torres 2012* najczęściej wskazywano na drażliwość (ponad 40% po 1. i 3. dawce, oraz ponad 50% po dawce 2.)

W kolejnej tabeli zamieszczono niepożądane odczyny poszczepienne o ogólnym charakterze, jakie odnotowano w poszczególnych grupach terapeutycznych, w okresie 8 dni (od dnia 0. do dnia 7.) w ramach próby klinicznej *Merino-Arribas 2017*.

Tabela 217 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (*Merino-Arribas 2017*)

Badanie	Ogólne NOP			%		GRADE ¹
	Rodzaj	Dawka	Interwencja	ogółem	3. stopnia	
<i>Merino-Arribas 2017</i>	Senność	pierwotna	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	46,3	4,3	Niska
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	44,2	3,3	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	45,5	4,1	
		uzupełniająca	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	40,3	3,1	
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	40,5	2,6	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	40,0	3,6	
	Drażliwość	pierwotna	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	59,6	9,5	
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	59,6	6,9	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	61,6	9,2	
		uzupełniająca	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	57,7	8,5	
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	57,9	7,4	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	59,0	9,0	
	Utrata apetytu	pierwotna	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	32,7	2,6	
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	36,5	2,0	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	36,0	1,8	
		uzupełniająca	Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_3	38,5	2,6	
			Infanrix hexa + Synflorix + Nimenrix_2	37,7	4,1	
			Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C	38,7	5,4	

¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

Spośród raportowanych odczynów poszczepiennych o charakterze ogólnym, w fazie pierwotnej immunizacji najczęściej odnotowywano drażliwość (u około 60% dzieci we wszystkich grupach terapeutycznych *Infanrix hexa* + *Synflorix* + *Nimenrix_3* / *Nimenrix_2* / *NeisVac-C*). Analogicznie w fazie pierwotnej spośród ogólnych NOP

w stopniu 3. również najczęściej wskazywano na drażliwość (poniżej 10% pacjentów). W fazie uzupełniającej obserwowano podobny trend (drażliwość w stopniu ogólnym u niecałych 60% pacjentów, oraz w stopniu 3. u niecałych 10% dzieci).

W tabeli przedstawiono dane dotyczące występowania spodziewanych ogólnych NOP, które raportowano w okresie 4 dni (dzień 0. do 3.) po każdej dawce szczepienia (*Wysocki 2009 (Chevallier 2009)*).

Tabela 218 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły spodziewane ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w postaci gorączki (*Wysocki 2009 (Chevallier 2009)*)

Badanie	Rodzaj	Interwencja	ogółem, %	3. stopnia, %	GRADE ¹
<i>Wysocki 2009 (Chevallier 2009)</i>	Senność	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec</i>	43,7	1,2	Niska
		<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>	45,9	1,5	
	Drażliwość	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec</i>	53,7	4,8	
		<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>	52,1	4,0	
	Utrata apetytu	<i>Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec</i>	30,0	0,7	
		<i>Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C</i>	28,6	0,7	

¹według pomiaru *per rectum*; ²Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

Autorzy w badaniu *Wysocki 2009* wskazują, że najczęściej obserwowanym objawem w fazie początkowej immunizacji jest drażliwość (ponad 50%), która w stopniu 3. dotyczyła prawie 5% dzieci z grupy *Infanrix hexa + Synflorix + Meningitec* oraz 4% dzieci w grupie *Infanrix hexa + Synflorix + NeisVac-C*.

15.5.6. Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne

W badaniu *Martinon-Torres 2012* raportowano niespodziewanie zdarzenia niepożądane (odczyny poszczepienne) podczas szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego raportowane w okresie 31 dni. Szczegółowe dane zawarto w tabelach poniżej.

Tabela 219 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetki dzieci, u których wystąpiły inne niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym (*Martinon-Torres 2012*)

Badanie	Inne NOP			GRADE ¹
	Rodzaj	Interwencja	% (n/N)	
<i>Martinon-Torres 2012</i>	Ogółem	<i>Infanrix hexa + Prevenar 13 + NeisVac-C</i>	46,3	Niska
	Infekcje i zakażenia	<i>Infanrix hexa + Prevenar 13 + NeisVac-C</i>	39,4	

¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia

W próbie klinicznej *Martinon-Torres 2012* odnotowano profil zdarzeń niepożądanych (odczynów poszczepiennych) zgodny z oczekiwanym w tej grupie wiekowej. Spośród obserwowanych AE, najczęściej występowały infekcje i zakażenia (prawie 40%).

W badaniu *Merino-Arribas 2017* wskazano, że w okresie 31-dniowej obserwacji po cyklu szczepienia pierwotnego, niespodziewane zdarzenia niepożądane w poszczególnych grupach dotyczyły 52,1-56,4%

pacjentów, a ich profil pomiędzy grupami był zbliżony. Spośród nich, zdarzenia w stopniu 3. odnotowano jedynie u 3,2-5,3% dzieci i były to głównie przypadki zapalenia oskrzelików/oskrzeli, zakażenie górnych dróg oddechowych oraz zapalenie żołądka i jelit. Po przeprowadzeniu immunizacji uzupełniającej (*booster*) odsetki niespodziewanych zdarzeń w grupach zawierały się w przedziale 32,6-36,4%, natomiast zdarzenia w stopniu 3. dotyczyły 2,8-3,6% dzieci w poszczególnych grupach. Spośród zdarzeń 3. stopnia, najczęściej odnotowywano zapalenie żołądka i jelit oraz zakażenie górnych dróg oddechowych.

16. OCENA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ (EKSPERYMENTALNEJ) SZCZEPIONKI INFANRIX HEXA W KOADMINISTRACJI ZE SZCZEPIONKAMI PRZECIWKO PNEUMOKOKOM I/LUB ROTAWIRUSOM

16.1. Wyniki wyszukiwania

W analizie uwzględniono badania, w których szczepionka Infanrix hexa stosowana była w koadministracji ze szczepionkami przeciwko pneumokokom oraz rotawirusom zarejestrowanymi i dostępnymi na terenie Polski u dzieci urodzonych w terminie.

Aktualnie w Polsce dostępne są 2 szczepionki przeciw pneumokokom: Synflorix i Prevenar 13 oraz dwie szczepionki przeciwko rotawirusom: Rotarix oraz RotaTeq. W związku z powyższym w niniejszym rozdziale zamieszczono dane dotyczące stosowania szczepionki Infanrix hexa w koadministracji z ww. szczepionkami.

W pierwszej kolejności poszukiwano badań z najwyższego poziomu wiarygodności tj. randomizowanych badań klinicznych prowadzonych w schemacie grup równoległych, w których bezpośrednio porównywano: Infanrix hexa + PCV10 lub PCV13 + Rotarix lub RotaTeq vs Infanrix hexa +/- placebo.

W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 2 prospektywne, otwarte badania z randomizacją II (*Szenborn 2013* [80]) i III fazy (*Klein 2019* [40]). Poniżej opisane zostały dwa badania: *Szenborn 2013* [80] oraz *Klein 2019* [40], natomiast badanie *Prymula 2018* [67] zostało osobno przedstawione w rozdziale 7: „Ocena efektywności klinicznej (eksperymentalnej) szczepionki infanrix hexa w porównaniu ze szczepionką Hexacima w koadministracji z innymi szczepionkami (PCV13 oraz RV5)”.

16.2. Metodyka badań

W tabeli poniżej zaprezentowano metodykę badań włączonych do oceny DTPa-HBV-IPV/Hib (*Infanrix hexa*) w koadministracji ze szczepionką przeciw pneumokokom i rotawirusom.

Tabela 220 Metodyka badań (Szenborn 2013, Klein 2019) [80, 40]

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/Dawkowanie/Okres obserwacji/ Sposób podania	Punkty końcowe										
Szenborn 2013	<p>Badanie RCT typu open-label (bez zaślepienia), badanie wielośrodkowe, badanie typu non-inferiority, 9 ośrodków w Polsce, ocena w skali JADAD: 3/5</p> <p>Źródło finansowania: Brak</p> <p>Publikacje do badania: Szenborn 2013</p> <p>NCT00970307 (szczepienie pierwotne)**</p>	<p>Charakterystyka wyjściowa pacjentów Szenborn 2013</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Infanrix hexa + Synflorix+Rotarix</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, średnia w tygodniach/msc (SD)</td> <td>8,7 (1,13)</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)</td> <td>68 (48,2)</td> </tr> <tr> <td>Chłopcy, n (%)</td> <td>73 (51,8)</td> </tr> <tr> <td>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N</td> <td>141</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	Infanrix hexa + Synflorix+Rotarix	Wiek, średnia w tygodniach/msc (SD)	8,7 (1,13)	Dziewczynki, n (%)	68 (48,2)	Chłopcy, n (%)	73 (51,8)	Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	141	<p>Interwencja/Dawkowanie</p> <p>Pierwotne:</p> <p>GSK2202083A* (2,3,4 msc) + Synflorix (2,3,4 msc) + Rotarix (2,3 msc)[^]</p> <p>Infanrix hexa (2,3,4 msc) + Menjugate (3,4 msc) + Rotarix (2,3 msc)[^]</p> <p>Infanrix hexa (2,3,4 msc) + Synflorix (2,3,4 msc) + Rotarix (2,3 msc)</p> <p>Uzupełniające:</p> <p>GSK2202083A* (12-18 msc), Synflorix (13-19 msc)[^]</p> <p>Infanrix hexa (12-18 msc) + Menjugate (12-18 msc)[^]</p> <p>Infanrix hexa (12-18 msc) + NeisVac-C (12-18 msc) + Synflorix (13-19 msc)[^]</p>	<p>Immunoogenność w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT);</p> <p>Bezpieczeństwo i reaktożność: spodziewane miejscowe i ogólne odczyny poszczepienne, niespodziewane odczyny poszczepienne.</p>
		Parametr	Infanrix hexa + Synflorix+Rotarix											
		Wiek, średnia w tygodniach/msc (SD)	8,7 (1,13)											
		Dziewczynki, n (%)	68 (48,2)											
Chłopcy, n (%)	73 (51,8)													
Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	141													
<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dzieci zdrowe, poddane szczepieniu przeciw WZW typu B, po urodzeniu; Dzieci urodzone między 36-42 tyg., u których pierwszą dawkę szczepienia podano między 8 a 12 tyg. życia; Pismna zgoda rodziców lub opiekunów dzieci; <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przyjmowanie lub planowane przyjęcie innych szczepionek niż w badaniu lub leku eksperymentalnego, za wyjątkiem szczepionki przeciw WZW typu B i Bacillus Calmette-Guérin; Otrzymywanie leków immunosupresyjnych, immunoglobulin lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub w trakcie trwania badania; Przebyte choroby: błonica, tężec, krztusiec, zapalenie wątroby typu B, polio, Hib, choroba pneumokokowa, meningokokowa lub wcześniejsza ekspozycja na antygeny szczepionkowe; Przebyte leczenie immunosupresyjne niezależnie od przyczyny; Przebyte drgawki lub postępująca choroba neurologiczna; Przebyta reakcja alergiczna na składniki szczepionki, poważne wady wrodzone lub poważną chorobę przewlekłą. 														
<p>Okres obserwacji</p> <p>1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego i uzupełniającego**</p>														
<p>Sposób podania</p> <p>Wszystkie szczepionki były podawane w formie iniekcji domięśniowej, za wyjątkiem szczepionki Rotarix - podanie doustne.</p>														

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/Dawkowanie/Okres obserwacji/ Sposób podania	Punkty końcowe										
Klein 2019	<p>Badanie RCT typu open-label (bez zaślepienia), badanie wielośrodkowe, badanie typu non-inferiority, 42 ośrodki w Stanach Zjednoczonych, ocena w skali JADAD: 3/5</p> <p>Źródło finansowania: GlaxoSmithKline Biologicals SA</p> <p>Publikacje do badania: Klein 2019</p> <p>NCT02096263 (szczepienie pierwotne)^{AA}</p>	<p>Charakterystyka wyjściowa pacjentów Klein 2019</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>Infanrix hexa + Prevenar13+Rotarix N=195</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, średnia w tygodniach/msc (SD)</td> <td>8,3 (1,0)</td> </tr> <tr> <td>Dziewczynki, n (%)</td> <td>101 (51,8)</td> </tr> <tr> <td>Podanie szczepionki przeciw WZW typu B w momencie urodzenia, n (%)</td> <td>181 (92,8)</td> </tr> <tr> <td>Liczba populacji uwzględnionej w analizie (populacja ATP – according to protocol), N</td> <td>154</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dziewczynki lub chłopcy, którzy otrzymali pierwszą dawkę szczepionki pomiędzy 8- 12 tyg. życia; Zdrowe dzieci urodzone między 37-42 tyg.; Niemowlęta, które nie otrzymały wcześniej dawki szczepionki przeciw WZW typu B lub otrzymały 30 dni przed włączeniem do badania; Pismna zgoda rodziców lub opiekunów dzieci. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przyjmowanie lub planowane przyjęcie innych szczepionek niż w badaniu lub leków 30 dni przed podaniem 1 dawki badanej szczepionki, Otrzymywanie leków immunosupresyjnych (dopuszczono stosowanie wziewnych i miejscowych sterydów); Planowane podanie szczepionki nie przewidzianej przez protokół badania (dopuszczano podanie szczepionki przeciw grypie i WZW typu A, szczepionki MMR, inne szczepionki przeciw pneumokokom dozwolone 30 dni po podaniu 3 cyklu szczepień pierwotnych lub szczepienia uzupełniającego); Udział w innych badaniach klinicznych; Przebyte choroby: błonica, tężec, krztusiec, zapalenie wątroby typu B, polio, Hib, choroba pneumokokowa, meningokokowa lub wcześniejsza ekspozycja na antygeny szczepionkowe; Potwierdzone lub podejrzenie zaburzeń immunosupresyjnych, wrodzony lub nabyty niedobór odporności; Przebyte drgawki lub postępująca choroba neurologiczna; 	Parametr	Infanrix hexa + Prevenar13+Rotarix N=195	Wiek, średnia w tygodniach/msc (SD)	8,3 (1,0)	Dziewczynki, n (%)	101 (51,8)	Podanie szczepionki przeciw WZW typu B w momencie urodzenia, n (%)	181 (92,8)	Liczba populacji uwzględnionej w analizie (populacja ATP – according to protocol), N	154	<p>Interwencja/dawkowanie</p> <p>Szczepienie pierwotne:</p> <p>Infanrix hexa (2,4,6 msc) +Prevenar 13 (2,4,6 msc) +Rotarix (2,4 msc) – grupa I</p> <p>DTaP-HBV-IPV + HibA (Pediarix+ActHIB): 2,4,6 msc+ +Prevenar 13 (2,4,6 msc) +Rotarix (2,4 msc)^ – grupa-II</p> <p>DTaP-IPV/Hib + HBV (Pentacel+Engerix-B): 2,4,6 msc+Prevenar 13 (2,4,6 msc) +Rotarix (2,4 msc)^ – grupa III</p> <p>Szczepienie uzupełniające:</p> <p>DTaP + Hib_v (Infanrix and Hiberix): 15-18 msc - grupa I</p> <p>DTaP + Hib_v (Infanrix and ActHIB): 15 -18 msc - grupa-II</p> <p>DTaP-IPV/Hib (Pentacel): 15-18 msc - grupa III</p>	<p>Immunogenność w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT);</p> <p>Bezpieczeństwo i reaktogenność^{AB}: spodziewane miejscowe i ogólne odczyny poszczepienne, niespodziewane odczyny poszczepienne</p>
		Parametr	Infanrix hexa + Prevenar13+Rotarix N=195											
		Wiek, średnia w tygodniach/msc (SD)	8,3 (1,0)											
Dziewczynki, n (%)	101 (51,8)													
Podanie szczepionki przeciw WZW typu B w momencie urodzenia, n (%)	181 (92,8)													
Liczba populacji uwzględnionej w analizie (populacja ATP – according to protocol), N	154													
<p>Sposób podania</p> <p>Wszystkie szczepionki były podawane w formie iniekcji domięśniowej, za wyjątkiem szczepionki Rotarix - podanie doustne.</p>														
<p>Okres obserwacji</p> <p>1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego i uzupełniającego</p>														

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja/Dawkowanie/Okres obserwacji/ Sposób podania	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Reakcja alergiczna na składniki szczepionki, poważne wady wrodzone lub poważną chorobę przewlekłą; ▪ Włóknienie lub wada wrodzona przewodu pokarmowego; ▪ Ciężki złożony niedobór odporności; ▪ Ostra choroba i/lub gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$. 		

* Szczepionka DTPa-HBV-IPV-Hib-MenC-TT; ^ wyniki nieuwzględnione w analizie; **szczepienie uzupełniające (NCT01171989); nieocenione (nieadekwatny schemat interwencji z DTaP-IPV+Hib); ^^szczepienie uzupełniające (NCT02096263); nieocenione (nieadekwatny schemat interwencji z DTaP+Hib); ^ocena bezpieczeństwa przedstawiona po cyklu szczepień pierwotnych i uzupełniających łącznie;

16.3. Punkty końcowe

W tabeli poniżej przedstawiono definicję punktów końcowych ocenianych w analizie skuteczności i bezpieczeństwa.

Tabela 221 Charakterystyka punktów końcowych (Szenborn 2013, Klein 2019)

Punkty końcowe	Opis
Skuteczność kliniczna	
Odpowiedź immunologiczna: seroprotekcja i odpowiedź na szczepienie	<p><u>Szczepienie pierwotne (3 dawki) i uzupełniające:</u></p> <p>Odsetki dzieci, u których uzyskano wskaźnik seroprotekcji w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki).</p> <p>Seroprotekcja, czyli wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał zdefiniowano jako stężenie przeciwciał:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ anty-PRP ($\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$ i $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$) – Szenborn 2013, Klein 2019; ▪ anty-błonica ($\geq 0,1 \text{ IU/ml}$) - Szenborn 2013, Klein 2019; ▪ anty-tężec ($\geq 0,1 \text{ IU/ml}$) - Szenborn 2013, Klein 2019; ▪ anty HBs (10 mIU/ml) – Klein 2019; ▪ anty polio typ 1,2,3 (rozcieńczenie $\geq 1:8$) – Klein 2019. <p>Odsetki dzieci, u których uzyskano odpowiedź na szczepienie w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (3 dawki).</p> <p>Odpowiedź na szczepienie (serokonwersja), czyli wytworzenie ochronnego poziomu przeciwciał zdefiniowano jako stężenie przeciwciał:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ anty-PRN ($\geq 5 \text{ EL U/ml}$, $2,187 \text{ IU/mL}^*$) - Szenborn 2013, Klein 2019*; ▪ anty PT ($\geq 5 \text{ EL U/ml}$, $2,693 \text{ IU/mL}^*$) - Szenborn 2013, Klein 2019*; ▪ anty-FHA ($2,046 \text{ IU/mL}^*$) - Klein 2019*.
	Średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana przeciwciał (GMT)
Reaktogenność oraz bezpieczeństwo	
Spodziewane odczyny poszczepienne (miejscowe, ogólne)	<p>Częstość występowania <u>spodziewanych miejscowych odczynów poszczepiennych</u> – ang. <i>local solicited</i> (ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, rozległy obrzęk szczepionej kończyny) oraz <u>spodziewanych ogólnych</u> – ang. <i>general solicited</i> (senność, gorączka, temperatura mierzona w pachwinie $> 38,0^\circ\text{C}$, drażliwość, utrata apetytu, anoreksja[^]). Miejscowe oraz ogólne, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne były rejestrowane przez okres 8 dni po każdej dawce szczepienia (Szenborn 2013) lub do 4 dni (Klein 2019).</p> <p>Nasilenie każdego objawu oceniano na 3 - stopniowej skali. Ból w miejscu wstrzyknięcia uznawano za charakteryzujący się nasileniem 3. stopnia, jeśli kończyna samoistnie była bolesna lub, gdy niemowlę/małe dziecko płakało, poruszało się. Natomiast zaczerwienienie i obrzęk w miejscu wstrzyknięcia, jeśli średnica zmiany wynosiła $> 20 \text{ mm}$, gorączka, jeśli temperatura w pachwinie była $> 39,0^\circ\text{C}$, utrata apetytu, jeśli niemowlę/dziecko nie przyjmowało w ogóle pokarmu oraz drażliwość, jeżeli niemowlę/dziecko płakało i nie można było go uspokoić.</p> <p>Wszystkie spodziewane miejscowe odczyny poszczepienne zostały uznane za przyczynowo związane ze szczepieniem.</p>
Niespodziewane odczyny poszczepienne	<p>Częstość występowania <u>niespodziewanych odczynów poszczepiennych</u> (ang. <i>non-solicited</i>) rejestrowanych przez okres 1 msc po każdym szczepieniu (Szenborn 2013, Klein 2019).</p> <p>Nasilenie każdego objawu oceniano w 3-stopniowej skali. Wszystkie NOP uznawano za mające nasilenie 3. stopnia, jeśli uniemożliwiały normalną aktywność u niemowląt/dzieci (Szenborn 2013).</p>

Punkty końcowe	Opis
	Wszystkie <u>miejscowe niespodziewane</u> zdarzenia zostały również sklasyfikowane jako związane ze szczepieniem. Natomiast w przypadku <u>niespodziewanych ogólnych</u> (ang. <i>systemic</i>) zdarzeń związek przyczynowy z otrzymaną szczepionką był analizowany przez badaczy.
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. <i>serious adverse events</i>) była rejestrowana przez cały okres trwania badania (Szenborn 2013) lub do 6 msc po cyklu szczepień pierwotnych oraz do 1 msc po szczepieniu uzupełniającym (Klein 2019). SAEs związane ze szczepionką rejestrowane były przez cały czas trwania badania (Klein 2019).
Nowe przypadki chorób przewlekłych	Częstość występowania nowych przypadków chorób przewlekłych takich jak zaburzenia autoimmunologiczne, astma, cukrzyca typu I oraz astma (ang. <i>NOCs – new onset of chronic illness</i>), które rejestrowane były do 6 msc po cyklu szczepień pierwotnych oraz do 1 msc po szczepieniu uzupełniającym (Klein 2019).
Utraty dzieci z badania	Częstość występowania utrat pacjentów z badania ogółem zarówno po fazie szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego (Klein 2019). Częstość występowania utrat pacjentów z badania z powodu AEs (Klein 2019).

16.4. Skuteczność kliniczna

Skuteczność kliniczną w badanych próbach (Szenborn 2013, Klein 2019) oceniano na podstawie przeprowadzonych badań serologicznych, które dokonywane były miesiąc po podaniu ostatniej dawki szczepionki (szczepienie pierwotne i uzupełniające) oraz przed podaniem szczepionki uzupełniającej.

Zgodnie z zakładanym schematem PICOS, w niniejszej analizie uwzględniono wyniki dla jednej z grup terapeutycznych analizowanych w badaniach:

- Infanrix hexa (2, 3, 4 msc) + Synflorix (2, 3, 4 msc) + Rotarix (2, 3 msc) – Szenborn 2013;
- Infanrix hexa (2, 3, 6 msc) + Prevenar 13 (2, 3, 6 msc) + Rotarix (2, 4 msc) – Klein 201.

Należy zauważyć, iż w badaniach Szenborn 2013, Klein 2019 w ramach fazy szczepienia uzupełniającego (booster) wszyscy pacjenci otrzymywali inną szczepionkę niż Infanrix hexa lub otrzymywali nieodpowiedni schemat. Mając powyższe na uwadze, w analizie nie uwzględniono wyników dotyczących fazy szczepienia uzupełniającego (booster).

Skuteczność kliniczną oceniano na podstawie pomiaru poziomu przeciwciał w próbkach krwi pobranych 1 miesiącu po serii szczepienia pierwotnego.

Miano przeciwciał anty-PRN, anty-PT, anty-błonica i anty-tężec, anty-PRP, oznaczano wykorzystując test immunoenzymatyczny ELISA (Szenborn 2013, Klein 2019). Miano przeciwciał anty HBs oznaczano wykorzystując test immunologiczny chemiluminescencji, a w przypadku oceny przeciwciał anty-polio zastosowano test mikro-neutralizacji (Klein 2019).

W tabeli poniżej przedstawiono przepływ pacjentów we włączonych badaniach wraz z określeniem populacji uwzględnionej w ocenie skuteczności i bezpieczeństwa.

16.4.1. Odpowiedź immunologiczna (wskaźnik seroprotekcji/ odpowiedź na szczepienie)

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wskaźnika seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką Synflorix (Szenborn 2013) lub Prevenar 13 (Klein 2019) oraz Rotarix (Szenborn 2013, Klein 2019).

W tabeli poniżej przedstawiono częstość wystąpienia wskaźnika seroprotekcji i serokonwersji w okresie obserwacji wynoszącym 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym (Szenborn 2013, Klein 2019).

Tabela 222 Analiza skuteczności klinicznej: Wskaźnik seroprotekcji i odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki *Infanrix hexa* w koadministracji ze szczepionką przeciwko pneumokokom i rotawirusom w schemacie szczepienia pierwotnego (Szenborn 2013, Klein 2019)

Rodzaj przeciwciał	Badanie	Interwencja	N	%	(95% CI)	GRADE ¹	
Wskaźnik seroprotekcji							
anty-PRP (≥0,15 μ/ml)	Szenborn 2013	Infanrix hexa + Synflorix + Rotarix	131	99,2	(95,8; 100)	Niska	
	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	154	94,8	(90,0; 97,7)	Niska	
anty-PRP (≥1,0 μ/ml)	Szenborn 2013	Infanrix hexa + Synflorix + Rotarix	131	64,1	(55,3; 72,3)	Niska	
	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	154	55,2	(47,0; 63,2)	Niska	
anty-tężec (≥0,1 IU/ml)	Szenborn 2013	Infanrix hexa + Synflorix + Rotarix	132	100,0	(97,2; 100)	Niska	
	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	146	100	(97,5; 100)	Niska	
anty-błonica (≥0,1 IU/ml)	Szenborn 2013	Infanrix hexa + Synflorix + Rotarix	132	100,0	(97,2; 100)	Niska	
	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	142	100	(97,4; 100)	Niska	
anty – HBs (10 mIU/mL)	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	134	100	(97,3; 100)	Niska	
anty polio	typ 1 (≥1:8)	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	137	100	(97,3; 100)	Niska
	typ 2 (≥1:8)	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	133	100	(97,3; 100)	Niska
	typ 3 (≥1:8)	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	129	100	(97,2; 100)	Niska
Odpowiedź na szczepienie							
anty-PT (≥5 EL U/ml)	Szenborn 2013	Infanrix hexa + Synflorix + Rotarix	132	100,0	(97,2; 100)	Niska	
anty-PT (2,693 IU/mL)	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	146	100	(97,5; 100)	Niska	
anty-PRN (≥5 EL U/ml)	Szenborn 2013	Infanrix hexa + Synflorix + Rotarix	131	100,0	(97,2; 100)	Niska	
anty-PRN (2,187 IU/mL)	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	146	100	(97,5; 100)	Niska	
anty- FHA (2,046 IU/mL)	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	146	100	(97,5; 100)	Niska	

¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

W badaniach zarówno wskaźnik seroprotekcji jak i odpowiedzi na szczepienie, w analizowanych grupach osiągnęły wysoki poziom. Wszystkie dzieci osiągnęły poziom seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie na poziomie 100% w przypadku poziomu antygenów tężca (≥0,1 IU/ml), błonicy, krztuśca (Szenborn 2013, Klein 2019) oraz polio (Klein 2019) i WZW typu B (Klein 2019). Zatem można stwierdzić, że zastosowanie szczepionki *Infanrix hexa* w koadministracji ze szczepionkami Synflorix lub Prevenar 13 oraz Rotarix, nie ma wpływu na poziom odpowiedzi immunologicznej szczepionki *Infanrix hexa*.

16.4.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)

Średnie geometryczne miana/stężeń przeciwciał (GMT/GMC) zamieszczone w analizowanych badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 223 Analiza skuteczności klinicznej: Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC) po podaniu trzech dawek szczepionki Infanrix hexa ze szczepionką przeciwko pneumokokom i rotawirusom w schemacie szczepienia pierwotnego (Szenborn 2013, Klein 2019)

Rodzaj przeciwciał	Interwencja	N	GMC/GMT (95% CI)	GRADE ¹
anty-PRP (≥0,15 µ/ml; ≥1,0 µ/ml)	Infanrix hexa + Synflorix + Rotarix (Szenborn 2013)	131	1,72 (1,38; 2,14)*	Niska
	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix (Klein 2019)	154	1,348 (1,076–1,688)	Niska
anty-tężec (≥0,1 IU/ml)	Infanrix hexa + Synflorix + Rotarix (Szenborn 2013)	132	2,46 (2,20; 2,80)	Niska
	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix (Klein 2019)	146	2,458 (2,195; 2,753)	Niska
anty-błonica (≥0,1 IU/ml)	Infanrix hexa + Synflorix + Rotarix (Szenborn 2013)	132	1,42 (1,30; 1,60)	Niska
	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix (Klein 2019)	142	1,777 (1,551; 2,036)	Niska
anty PT (≥5 EL U/ml)	Infanrix hexa + Synflorix + Rotarix (Szenborn 2013)	132	37,60 (34,20; 41,40)	Niska
anty-PT (2,693 IU/mL)	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix (Klein 2019)	146	43,2 (38,1–48,9)	Niska
anty-PRN (≥5 EL U/ml)	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix (Klein 2019)	131	90,40 (78,10; 104,60)	Niska
anty-PRN (2,187 IU/mL)	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix (Klein 2019)	146	57,4 (49,5; 66,6)	Niska
anty- FHA (2,046 IU/mL)	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix (Klein 2019)	146	106,3 (95,0; 119,0)	Niska
anty – HBs (10 mIU/mL)	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix (Klein 2019)	134	2258,8 (1910,7; 2670,4)	Niska
anty - polio	typ 1 (≥1:8)	137	546,9 (447,7; 668,0)	Niska
	typ 2 (≥1:8)	133	483,5 (394,2; 593,0)	Niska
	typ 3 (≥1:8)	129	722,2 (577,4; 903,4)	Niska

*Wskaźnik GMC

16.5. Bezpieczeństwo

We włączonych randomizowanych badaniach klinicznych (Szenborn 2013, Klein 2019) analizowano istotne punkty końcowe z zakresu oceny bezpieczeństwa takie jak:

- Utraty pacjentów z badania;
- Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAEs);
- Spodziewane odczyny poszczepienne (miejscowe, ogólne);

- **Niespodziewane odczyny poszczepienne;**

Spodziewane (*solicited*) niepożądane odczyny poszczepienne raportowane były w ciągu 8 kolejnych dni (*Szenborn 2013*) lub do 4 dni (*Klein 2019*) po każdej dawce szczepionki.

Niespodziewane odczyny poszczepienne (*unsolicited*) raportowane były do 31. dnia po każdym szczepieniu.

W badaniu *Klein 2019* poddano ocenie również utraty pacjentów z badania po szczepieniu pierwotnym jak i uzupełniającym. Przedstawiono, wyłącznie informacje, iż 41 dzieci nie włączono do analizy immunogenności. Biorąc pod uwagę, iż w szczepieniu uzupełniającym podawano inną szczepionkę niż oceniania interwencja odstąpiono od przedstawienia wyników dla ww. punktu końcowego.

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona w populacji niemowląt/dzieci, które przyjęły przynajmniej jedną dawkę leku, przy czym w badaniu *Szenborn 2013* jednak liczba pacjentów nie została podana.

16.5.1. Utrata pacjentów z badania

W próbie klinicznej *Klein 2019* analizowano częstość wystąpienia utraty dzieci z badania ogółem. Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 224 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata dzieci z badania ogółem; *Infanrix hexa* ze szczepionką przeciwko pneumokokom i rotawirusom (*Klein 2019*)

Badanie	Interwencja	N/n* (%*)	GRADE ¹
Utrata dzieci z badania ogółem (na koniec badania)			
<i>Klein 2019</i>	<i>Infanrix hexa</i> + <i>Prevenar 13</i> + <i>Rotarix</i>	195/34 (17,4*)	Niska

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ¹ Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia

W badaniu *Klein 2019* odnotowano wyłącznie 1 przypadek SAEs, który przyczynił się do rezygnacji z badania.

16.5.2. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs)

W próbach klinicznych *Szenborn 2013* i *Klein 2019* analizowano częstość wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem. Ponadto, w badaniu *Klein 2019* poddano ocenie SAEs związane z zastosowanym szczepieniem. W badaniu *Szenborn 2013* liczba pacjentów, u których oceniano SAEs nie została podana, konserwatywnie założono liczbę pacjentów zgodną z analizą ITT. Szczegółowe dane zawarto w tabelach poniżej.

Tabela 225 Analiza bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie trwania badania (*Szenborn 2013*, *Klein 2019*)

Badanie	Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)	GRADE
<i>Szenborn 2013</i>	SAEs ogółem	<i>Infanrix hexa</i> + <i>Synflorix</i> + <i>Rotarix</i>	141*	4 (3,0) [^]	Niska ¹
<i>Klein 2019</i>	SAEs ogółem	<i>Infanrix hexa</i> + <i>Prevenar 13</i> + <i>Rotarix</i>	195	7 (3,6)	Niska ¹
	SAEs związane z zastosowanym szczepieniem	<i>Infanrix hexa</i> + <i>Prevenar 13</i> + <i>Rotarix</i>	195	2 (1,02)	Niska ¹

¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia. *Liczba pacjentów poddanych randomizacji. ⁴Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Szenborn 2013* ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 4 niemowląt/dzieci w grupie *Infanrix hexa* + *Synflorix* + *Rotarix*. Wszystkie SAEs, które wystąpiły w badaniu ustąpiły bez żadnych powikłań. W badaniu nie odnotowano żadnych przypadków zgonu.

Zbliżony odsetek omawianego punktu końcowego odnotowano w badaniu *Klein 2019*. Odnotowano 2 przypadki SAEs związane z zastosowanym szczepieniem (1 przypadek letargu, który był przyczyną wycofania z badania oraz 1 przypadek, który pozornie zagrażał życiu i leukocytoza).

16.5.3. Spodziewane odczyny poszczepienne

Autorzy badania *Szenborn 2013* analizowali odsetek dawek, po których wystąpiły spodziewane (*solicited*) miejscowe i ogólne odczyny poszczepienne. Wyniki dla poszczególnych NOP zostały odczytane z wykresu za pomocą programu *GetData Graph Digitizer*. Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 226 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły spodziewane odczyny poszczepienne (*Szenborn 2013*)

Spodziewane odczyny poszczepienne		Infanrix hexa + Synflorix + Rotarix		GRADE
		Ogółem	3. stopnia	
		% (95% CI)*	% (95% CI)*	
Miejscowe	Ból	39,7 (44,4; 34,9)	2,6 (4,5; 1,3)	Niska ¹
	Zaczerwienienie	41,8 (46,8; 37,1)	3,0 (5,2; 1,7)	Niska ¹
	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	32,9 (37,5; 28,3)	7,1 (9,9; 5,0)	Niska ¹
Ogólne	Senność	46,6 (51,5; 41,8)	1,5 (3,0; 0,4)	Niska ¹
	Gorączka	21,8 (26,1; 18,1)	-	Niska ¹
	Drażliwość	59,7 (64,5; 55,0)	8,2 (10,1; 5,6)	Niska ¹
	Utrata apetytu	30,2 (34,9; 25,9)	-	Niska ¹

* Dane odczytane z wykresu za pomocą programu *GetData Graph Digitizer*. ¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

Większość spodziewanych NOP wystąpiła w ciągu pierwszych 4 dni po podaniu szczepionki. W ciągu 8 dni po każdej dawce szczepienia najczęściej występującym spodziewanym miejscowym NOP było zaczerwienienie w miejscu iniekcji, natomiast w stopniu 3 był obrzęk, który wystąpił u 30 pacjentów w grupie *Infanrix hexa* + *Synflorix* + *Rotarix*.

Natomiast wśród ogólnych spodziewanych odczynów poszczepiennych najczęściej odnotowywano drażliwość wśród niemowląt/dzieci, która także najczęściej występowała w 3. stopniu nasilenia.

Większość spodziewanych NOP zostało uznanych przez badaczy za mające związek z zastosowanym szczepieniem w omawianej grupie terapeutycznej.

W badaniu *Klein 2019* również analizowano częstość wystąpienia spodziewanych odczynów poszczepiennych (ogólnych i miejscowych). Wyniki z badania *Klein 2019* dla poszczególnych NOP zostały odczytane z wykresu za pomocą programu *GetData Graph Digitizer*. Szczegółowe dane zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 227 Analiza bezpieczeństwa: spodziewane odczyny poszczepienne (Klein 2019)

Spodziewane odczyny poszczepienne		Badanie	Interwencja	N/n (%)	(95% CI)*	GRADE
Po szczepieniu pierwotnym						
Miejscowe	Ból	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	195/76 (38,9)	(46,6; 31,6)	Niska ¹
	Zaczerwienienie	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	195/71 (36,4)	(4,3; 29,4)	Niska ¹
	Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	195/48 (24,6)	(32,1; 18,8)	Niska ¹
Ogólne	Senność	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	195/97 (49,4)	(57,3; 42,9)	Niska ¹
	Gorączka	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	195/46 (23,3)	(30,4; 17,2)	Niska ¹
	Drażliwość	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	195/144 (73,4)	(79,9; 66,2)	Niska ¹
	Utrata apetytu	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	195/52 (26,3)	(30,4; 17,2)	Niska ¹

* Dane odczytane z wykresu za pomocą programu GetData Graph Digitizer. ¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia.

W ramach fazy szczepienia pierwotnego całkowita częstość wystąpienia miejscowych i ogólnych NOP wynosiła odpowiednio 82% i 95.8%. Wśród najczęściej odnotowanych miejscowych odczynów poszczepiennych w ramach szczepienia pierwotnego u dzieci znajdował się ból i zaczerwienienie, z kolei do ogólnych NOP zaliczono senność (Klein 2019).

16.5.4. Niespodziewane odczyny poszczepienne

W badaniu Klein 2019 poddano ocenie częstość występowania niespodziewanych NOP (ogółem, stopnia 3 i związanych ze szczepionką). Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 228 Analiza bezpieczeństwa: niespodziewane odczyny poszczepienne (Klein 2019)

Niespodziewane odczyny poszczepienne	Badanie	Interwencja	N	n (%)	GRADE
Szczepienie pierwotne					
Ogółem	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	195	113 (57,9)	Niska ¹
3 stopnia	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	195	13 (6,7)	Niska ¹
Związane z zastosowaną szczepionką	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	195	24 (12,3)	Niska ¹
Zakażenia górnych dróg oddechowych	Klein 2019	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	195	31* (15,4)	Niska ¹

Niespodziewane odczyny poszczepienne	Badanie	Interwencja	N	n (%)	GRADE
Kaszel	<i>Klein 2019</i>	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	195	16* (7,7)	Niska ¹
Gorączka	<i>Klein 2019</i>	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix	195	13* (6,2)	Niska ¹

¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia; * obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu *Klein 2019* blisko 60% dzieci doświadczyło niespodziewanych NOP, przy czym tylko 6,7% było 3 stopnia nasilenia. Najczęściej zgłaszano zakażenia górnych dróg oddechowych, kaszel i gorączkę.

W próbie klinicznej *Szenborn 2013* analizowano odsetek dawek podanych w ramach szczepienia pierwotnego, po których wystąpiły niespodziewane odczyny poszczepienne. Wyniki dla omawianego punktu końcowego w publikacji zostały przedstawione jedynie w formie opisowej. Odsetek dawek, po których wystąpiły niespodziewane NOP zarówno ogółem jak i w 3. stopniu nasilenia był niski i wynosił <3% w grupie Infanrix hexa + Synflorix + Rotarix.

16.5.5. Nowe przypadki chorób przewlekłych

W badaniu *Klein 2019* poddano ocenie częstość występowania nowych przypadków chorób przewlekłych takich jak zaburzenia autoimmunologiczne, astma, cukrzyca typu I oraz astma (ang. NOCs – *new onset of chronic illness*), które rejestrowane były do 6 msc po cyklu szczepień pierwotnych (*Klein 2019*). Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 229 Analiza bezpieczeństwa: nowe przypadki chorób przewlekłych (*Klein 2019*)

Nowe przypadki chorób przewlekłych	Infanrix hexa + Prevenar 13 + Rotarix		GRADE
	N	n (%)	
Ogółem	195	7 (3,6)	Niska ¹

¹Brak możliwości przeprowadzenia analizy porównawczej, wyniki przedstawiono wyłącznie dla jednego ramienia

U 7 niemowąt rozwinęły się nowe przypadki chorób przewlekłych, które powstały w ciągu 6 miesięcy od momentu podania 3 dawki analizowanych szczepionek (5 przypadków atopowego zapalenia skóry oraz 2 przypadki nadreaktywności oskrzeli).

17. DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Celem niniejszego rozdziału jest dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa szczepionki 6w1 Infanrix hexa wskazanej do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniom wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix hexa opublikowanych na stronach internetowych (aktualne na dzień 11.01.21 r.):

- EMA — European Medicines Agency [<http://www.ema.europa.eu>];
- URPLiPB — Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<http://www.urpl.gov.pl>];
- FDA – Food and Drug Administration [<http://www.fda.gov>].

Natomiast opublikowane badania obserwacyjne/intwencyjne bez grupy kontrolnej, *case report/case series* oceniające bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa przedstawiono w rozdziałach 17.3 oraz 17.4.

17.1. Dane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego (ChPL)

Działania niepożądane obserwowane w trakcie badań klinicznych (dane od ponad 16 000 osób) i po wprowadzeniu do obrotu, przedstawione zgodnie z klasyfikacją Układów i Narządów oraz częstością występowania w następujących kategoriach:

- bardzo często: (>1/10);
- często: (≥1/100 do <1/10);
- niezbyt często: (≥1/1000 do <1/100);
- rzadko: (≥1/10 000 do <1/1 000);
- bardzo rzadko: (<1/10 000).

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

Tabela 230 Działania niepożądane raportowane w Charakterystyce Produktu Leczniczego leku Infanrix hexa [13]

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Niezbyt często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Uogólnione powiększenie węzłów chłonnych ² , małopłytkowość (trombocytopenia) ²
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje anafilaktyczne ² , reakcje anafilaktoidalne (w tym pokrzywka) ² , reakcje alergiczne (w tym świąd) ²
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Utrata apetytu
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Nietypowy płacz, drażliwość, niepokój
	Często	Nerwowość

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Senność
	Rzadko	Zapaść lub stan podobny do wstrząsu (epizod hipotoniczno – hiporeaktywny) ²
	Bardzo rzadko	Drgawki (z gorączką lub bez gorączki)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	Kaszel
	Rzadko	Zapalenie oskrzeli, bezdech ² (informacje dotyczące bezdechu u bardzo wczesnie urodzonych wcześniaków (urodzonych 528. tygodnia ciąży))
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Biegunka, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko	Wysypka, obrzęk naczynioruchowy ²
	Bardzo rzadko	Zapalenie skóry
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$, zlokalizowany obrzęk w miejscu podania (≤ 50 mm), zmęczenie, ból, zaczerwienienie
	Często	Gorączka $> 39,5^{\circ}\text{C}$, reakcje w miejscu podania, w tym stwardnienie, zlokalizowany obrzęk w miejscu podania (> 50 mm) ¹
	Niezbyt często	Rozlany obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę, czasem z objęciem sąsiadującego stawu ¹ , zmęczenie
	Rzadko	Obrzęk całej kończyny, w którą podano szczepionkę ^{1,2} , rozległy obrzęk ² , naciek w miejscu podania ² , pęcherzyki w miejscu podania ²

¹Wystąpienie obrzęku po dawce uzupełniającej jest bardziej prawdopodobne u dzieci, którym jako szczepienie pierwotne podano szczepionkę z acelularną składową krztuśca, w porównaniu z dziećmi zaszczepionymi szczepionką zawierającą pełnokomórkową składową krztuśca. Odczynny te ustępują średnio po 4 dniach; ²Działania niepożądane z raportów spontanicznych

W badaniach klinicznych u dzieci otrzymujących szczepionkę *Infanrix hexa* najczęściej odnotowywano: utratę apetytu, senność, nietypowy płacz, drażliwość, niepokój, gorączkę $> 38,5^{\circ}\text{C}$, zlokalizowany obrzęk w miejscu podania (≤ 50 mm), zmęczenie, ból, zaczerwienienie. Ponadto, często obserwowano również: nerwowość, biegunkę, wymioty, gorączkę $> 39,5^{\circ}\text{C}$, reakcje w miejscu podania, w tym stwardnienie, oraz obrzęk w miejscu podania (> 50 mm).

Doświadczenia dotyczące jednoczesnego podawania

- Analizy zgłoszeń po wprowadzeniu szczepionki do obrotu zgłaszano przypadki wystąpienia drgawek (z gorączką lub bez) oraz epizody hipotoniczno – hiporeaktywnego (HHE) w grupach, w których podawano szczepionkę *Infanrix hexa* ze szczepionką *Prevenar 13* w porównaniu do grup, w których podawano jedynie szczepionkę *Infanrix hexa*.
- W badaniach klinicznych, u dzieci, które otrzymały *Infanrix hexa* równocześnie ze szczepionką *Prevenar (PCV7)*, jako dawkę uzupełniającą (czwartą) obu szczepionek, odnotowano w przypadku 43,4% niemowląt gorączkę $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ w porównaniu z 30,5% dzieci, którym podano tylko *Infanrix hexa*. Gorączkę $\geq 39,5^{\circ}\text{C}$ obserwowano w przypadku 2,6% oraz 1,5% dzieci, które otrzymały odpowiednio *Infanrix hexa* ze szczepionką *Prevenar* lub bez niej. Częstość występowania i nasilenie gorączki po równoczesnym stosowaniu obu szczepionek podczas szczepienia pierwotnego były mniejsze od obserwowanych w przypadku dawki uzupełniającej.

Dane z badań klinicznych wskazują na podobną częstość występowania gorączki, gdy szczepionka *Infanrix hexa* podawana jest równocześnie z innymi skoniugowanymi polisacharydowymi szczepionkami przeciw pneumokokom.

- W badaniu klinicznym, w którym część zaszczepionych pacjentów otrzymała dawkę uzupełniającą szczepionki Infanrix hexa równocześnie ze szczepionką przeciw odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej, obserwowano gorączkę wyższą lub równą 38°C u 76,6% dzieci, którym podano równocześnie szczepionkę MMRV i Infanrix hexa, w porównaniu do 48% dzieci, które otrzymały tylko szczepionkę Infanrix hexa i 74,7% dzieci, które zaszczepiono tylko szczepionką MMRV. Gorączkę wyższą niż 39,5°C obserwowano u 18% dzieci, które otrzymały szczepionkę Infanrix hexa równocześnie ze szczepionką MMRV, w porównaniu do 3,3% dzieci, którym podano tylko szczepionkę Infanrix hexa i 19,3% dzieci, które zaszczepiono tylko szczepionką MMRV.

Bezpieczeństwo stosowania u niemowląt urodzonych przedwcześnie

U ponad 1000 niemowlętom urodzonym przedwcześnie (urodzonym po 24 do 36 tygodni ciąży) którym podano szczepionkę, szczepionkę Infanrix hexa w ramach szczepienia pierwotnego oraz u ponad 200 wcześniaków, jako szczepienie uzupełniające w drugim roku życia. stwierdzono podobną częstość występowania działań niepożądanych u wcześniaków oraz niemowląt urodzonych w terminie.

Bezpieczeństwo stosowania u niemowląt i dzieci urodzonych przez matki zaszczepione szczepionką dTpa podczas ciąży

W dwóch badaniach klinicznych, szczepionkę Infanrix hexa podano ponad 500 dzieciom urodzonym przez matki zaszczepione szczepionką dTpa (n=341) lub placebo (n=346) w trakcie trzeciego trymestru ciąży. Szczepionka Infanrix hexa została podana, równocześnie z 13-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom, niemowlętom w wieku 2, 4 i 6 miesięcy lub w wieku 2, 3 i 4 miesięcy w 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego (n=241), oraz w wieku 3 i 5 miesięcy lub 2 i 4 miesięcy w 2-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego (n=27); podano ją też jako szczepienie uzupełniające tym samym niemowlętom/dzieciom (n=229) pomiędzy ukończeniem 11 a 18 miesięcy. Dane dotyczące immunogenności z badań po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym nie wykazały klinicznie istotnej interferencji szczepienia dTpa matek i odpowiedzi immunologicznej niemowląt/dzieci na anygeny błonicy, tężca, wirusowego zapalenie wątroby (WZW) typu B, inaktywowanego wirusa polio, *Haemophilus influenzae* typu b lub pneumokokowe. U niemowląt i dzieci urodzonych przez matki zaszczepione szczepionką dTpa w czasie ciąży obserwowano niższe stężenia przeciwciał przeciwko antygenom krztuśca po szczepieniu pierwotnym (PT, FHA i PRN) i po szczepieniu uzupełniającym (PT, FHA). Wielokrotność wzrostu stężeń przeciwciał przeciw krztuścowi od momentu przed szczepieniem uzupełniającym do 1 miesiąca po podaniu dawki uzupełniającej była w tym samym zakresie, zarówno dla niemowląt i dzieci urodzonych przez matki zaszczepione szczepionką dTpa, jak i tych urodzonych przez matki, które otrzymały placebo, co świadczy o skuteczności szczepienia pierwotnego. Wobec braku korelatów ochrony przed krztuścem, kliniczne znaczenie tych obserwacji pozostaje do dalszej obserwacji. Jednak aktualne dane epidemiologiczne dotyczące krztuśca po wdrożeniu szczepienia matek szczepionką dTpa nie wskazują na kliniczne znaczenie tej interferencji immunologicznej. Profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa był podobny niezależnie od zaszczepienia/braku zaszczepienia matek szczepionką dTpa podczas ciąży.

Dane dotyczące szczepionki przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B

W niezwykle rzadkich przypadkach odnotowano występowanie takich objawów jak: reakcje alergiczne przypominające chorobę posurowiczą, porażenie, neuropatia, zapalenie nerwów, niedociśnienie, zapalenie naczyń, liszaj płaski, rumień wielopostaciowy, zapalenie stawów, osłabienie mięśni, zespół *Guillain-Barré*, encefalopatia, zapalenie mózgu i zapalenie opon mózgowych. Nie ustalono związku przyczynowego ze szczepionką.

Dzieci i młodzież

Nie oceniano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania szczepionki *Infanrix hexa* u dzieci w wieku powyżej 36 miesięcy. Nie ma dostępnych danych.

Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub formaldehyd, neomycynę i polimiksynę;
- Nadwrażliwość po wcześniejszym podaniu szczepionek przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, polio lub Hib;
- Szczepionka jest przeciwwskazana u niemowląt i dzieci ze stwierdzoną encefalopatią o nieznanym etiologii, która wystąpiła w ciągu 7 dni po podaniu szczepionki zawierającej antygeny krztuśca. U tych dzieci należy przerwać szczepienie przeciwko krztuścowi i kontynuować szczepienie szczepionkami przeciwko błonicy, tężcowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i Hib;
- Tak jak w przypadku innych szczepionek, szczepionka *Infanrix hexa* nie powinna być podawana osobom w okresie ostrych i ciężkich chorób gorączkowych. Łagodna infekcja nie jest przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W tabeli poniżej zaprezentowano specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące szczepionki *Infanrix hexa*.

Tabela 231 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu *Infanrix hexa* [13]

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówienie
Wirusowe zapalenie wątroby typu D	Szczepionka nie chroni przed chorobami wywołanymi przez patogeny inne niż <i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Clostridium tetani</i> , <i>Bordetella pertussis</i> , wirus zapalenia wątroby typu B, poliowirus lub <i>Haemophilus influenzae</i> typ b. Jednakże można się spodziewać, że szczepienie może chronić przed wirusowym zapaleniem wątroby typu D ze względu na to, że WZW D (wywoływane przez czynnik delta) nie występuje bez współistniejącej infekcji WZW B.
Komponenta krztuścowa	<ul style="list-style-type: none"> • Gorączka $\geq 40,0^{\circ}\text{C}$ w ciągu 48 godzin po podaniu szczepionki, niewywołana przez jakikolwiek, możliwy do zidentyfikowania czynnik; • Zapaść lub stan podobny do wstrząsu (epizod hipotoniczno – hiporeaktywny) w ciągu 48 godzin po szczepieniu; • Przewlekły, nieustanny płacz trwający ≥ 3 godzin, pojawiający się w ciągu 48 godzin po szczepieniu; • Drgawki przebiegające z gorączką lub bez, występujące w ciągu 3 dni po szczepieniu. <p>W pewnych okolicznościach, takich jak wysokie narażenie na zachorowanie na krztusiec, potencjalne korzyści mogą przeważać ryzyko. Jeśli którykolwiek z ww. objawów pojawił się w zależności czasowej ze szczepieniem szczepionką zawierającą komponentę krztuścową, należy dokładnie rozważyć decyzję o podaniu następczej dawki szczepionki, zawierającej składnik krztuścowy.</p>
Reakcja anafilaktyczna	Należy zapewnić pacjentom możliwość odpowiedniego, natychmiastowego leczenia i nadzoru w rzadkim przypadku wystąpienia po szczepieniu reakcji anafilaktycznej.
Niemowlęta i dzieci z obecnie rozpoznanym lub postępującym ciężkim zaburzeniem neurologicznym	Rozważenie potencjalnego ryzyka i korzyści z podania szczepionki lub odroczenia tego szczepienia w tej grupie.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności	Omówienie
Osoby z trombocytopenią lub zaburzeniami krzepnięcia	Szczepionka powinna być ostrożnie stosowana w tej grupie osób ponieważ po podaniu domięśniowym szczepionki może u nich wystąpić krwawienie.
Droga podania	Szczepionki nie należy podawać donaczyniowo lub śródskórnice
Drgawki gorączkowe, drgawki zgłaszane w wywiadzie rodzinnym lub zespół nagłej śmierci niemowląt (<i>Sudden Infant Death Syndrome, SIDS</i>)	Podane w wywiadzie przedstawione objawy nie stanowią przeciwwskazania do zastosowania szczepionki <i>Infanrix hexa</i> . Zaszczepieni, z drgawkami gorączkowymi w wywiadzie, powinni być poddani uważnej obserwacji ze względu na to, że takie działania niepożądane mogą wystąpić w ciągu 2-3 dni po szczepieniu.
Równoczesne podawanie szczepionek <i>Infanrix hexa</i> i skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom (<i>PCV7, PCV10, PCV13</i>) lub szczepionki przeciw odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej.	Przy równoczesnym podawaniu wymienionych szczepionek reakcje gorączkowe są częstsze niż po zastosowaniu tylko samej szczepionki <i>Infanrix hexa</i> . Reakcje te były w większości umiarkowane i przemijające.
Równoczesne podanie szczepionek <i>Infanrix hexa</i> i <i>Prevenar 13</i>	Zgłaszano częstsze występowanie drgawek (z gorączką lub bez) i epizodu hipotoniczno – hiporeaktywnego (HHE).
Profilaktyczne podawanie leków przeciwgorączkowych przed lub bezpośrednio po podaniu szczepionki	Może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie reakcji gorączkowych po szczepieniu. Dane kliniczne dotyczące stosowania paracetamolu i ibuprofenu sugerują, że profilaktyczne stosowanie paracetamolu może zmniejszyć częstość występowania gorączki, podczas gdy wpływ profilaktycznego podawania ibuprofenu na występowanie gorączki był ograniczony. Profilaktyczne podawanie leków przeciwgorączkowych jest zalecane u dzieci z chorobami przebiegającymi z drgawkami lub z drgawkami gorączkowymi w wywiadzie. Leczenie przeciwgorączkowe powinno być włączone zgodnie z lokalnymi zaleceniami.
Specjalne grupy pacjentów	
Wirus HIV	Zakażenie wirusem HIV nie stanowi przeciwwskazania. Jednakże u pacjentów z zaburzeniami odporności może nie pojawić się prawidłowa odpowiedź immunologiczna.
Niemowlęta urodzonym przedwcześnie	W tej grupie obserwowano słabszą odpowiedź immunologiczną na niektóre antygeny.
Ryzyko wystąpienia bezdechu	Istnieje konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo wczesnie urodzonym wcześniakom (urodzonym ≤28. tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to niemowląt, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tych niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odraczać.

Szczepionki nie należy podawać donaczyniowo lub śródskórnice. Ze względu na to, że polisacharydowy antygen otoczkowy Hib jest wydalany z moczem, w ciągu 1-2 tygodni po szczepieniu może wystąpić pozytywny wynik badania moczu. W celu potwierdzenia zakażenia Hib w tym okresie należy zastosować inne metody diagnostyczne.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

- *Infanrix hexa* może być podawany równocześnie ze skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom (PCV7, PCV10, PCV13), skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom typu C (koniugat CRM₁₉₇ i TT), skoniugowaną szczepionką przeciw meningokokom typu A, C, W-135 i Y (koniugat TT), doustną szczepionką przeciw rotawirusom i szczepionką przeciw odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej.
- Nie wykazano klinicznie istotnej interferencji odpowiedzi immunologicznej na każdy z poszczególnych antygenów, chociaż zaobserwowano zmienną odpowiedź immunologiczną na poliovirusa typu 2 w przypadku równoczesnego podawania ze szczepionką *Synflorix* (seroprotekcja w zakresie od 78% do 100%) a wskaźniki odpowiedzi immunologicznej na antygen PRP (Hib) zawarty w szczepionce *Infanrix hexa*, po dwóch dawkach podanych w wieku 2 i 4 miesiące, były wyższe w przypadku równoczesnego podawania ze szczepionką przeciw pneumokokom lub meningokokom skoniugowaną z toksoidem tężcowym. Kliniczne znaczenie tych obserwacji pozostaje nieznane.
- W przypadku równoczesnego podawania szczepionki *Infanrix hexa* ze szczepionką *MenB* i skoniugowanymi szczepionkami przeciw pneumokokom, obserwacje z poszczególnych badań różniły się w zakresie odpowiedzi na inaktywowany wirus polio typu 2, skoniugowany antygen pneumokokowy serotypu 6B oraz antygen krztuśca – pertaktynę, jednak dane te nie wskazują na klinicznie istotną interferencję.
- Wskazano, że w przypadku równoczesnego podawania szczepionki *Infanrix hexa* i skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokom, występowanie reakcji gorączkowych jest częstsze niż po zastosowaniu tylko szczepionki *Infanrix hexa*. Dane z jednego badania klinicznego wskazują, że w przypadku równoczesnego podawania szczepionki *Infanrix hexa* i szczepionki przeciw odrze, śwince, różyczce i ospie wietrznej, występowanie reakcji gorączkowych jest częstsze niż po zastosowaniu tylko szczepionki *Infanrix hexa* i podobnie częste jak po zastosowaniu samej szczepionki MMRV. Odpowiedź immunologiczna pozostała niezmienną.
- Ze względu na zwiększone ryzyko gorączki, bólu w miejscu podania, utraty apetytu oraz drażliwości w przypadku podawania szczepionki *Infanrix hexa* jednocześnie ze szczepionką *MenB* oraz 7-walentną szczepionką przeciw pneumokokom, tam gdzie jest to możliwe należy rozważyć oddzielne podawanie szczepionek.
- Tak jak w przypadku innych szczepień, u pacjentów otrzymujących leki immunosupresyjne może nie pojawić się prawidłowa odpowiedź immunologiczna.

17.2. Dane na temat bezpieczeństwa FDA, EMA, URPLiPB

17.2.1. FDA

W wyniku przeszukania bazy danych *Food and Drug Administration* nie odnaleziono żadnych dotychczasowych informacji (niż te ujęte w aktualnej ChPL dla wnioskowanego produktu leczniczego) na temat bezpieczeństwa stosowania szczepionki *Infanrix hexa*.

17.2.2. EMA

W wyniku przeszukiwania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) nie znaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących zastosowania szczepionki Infanrix hexa.

W wyniku przeszukania strony Europejskiej Agencji Leków (EMA) odnaleziono aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego (ostatnia aktualizacja ChPL na stronie EMA: 15.10.2020 r.) dla analizowanej interwencji Infanrix hexa [13]. Kwestie dotyczące bezpieczeństwa ujęte w ChPL wnioskowanego leku przedstawiono w rozdziale 17.1.

Poza ww. ChPL leku Infanrix hexa nie odnaleziono innych komunikatów dot. bezpieczeństwa dla ocenianej szczepionki we wnioskowanej populacji pacjentów.

17.2.3. URPLiPB

W wyniku przeszukiwania strony Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLiPB) zidentyfikowano Komunikat do Fachowych Pracowników Ochrony Zdrowia (Warszawa 27.03.2018 r.) dotyczący Informacji o wycieku ampulko-strzykawek stosowanych w szczepionkach firmy GSK m.in. szczepionki Infanrix hexa.

Potencjalne ryzyko związane z wyciekiem szczepionki z ampulko-strzykawki (ang. *ceramic-coated tip, CCT*), zostało przeanalizowane na podstawie danych globalnych z nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii firmy GSK obejmującym okres do dnia 14 grudnia 2017. Nie zidentyfikowano zgłoszeń potwierdzających, że wyciek spowodował nieskuteczność szczepienia lub stał się przyczyną obaw o bezpieczeństwo pacjenta. Firma GSK wdrożyła działania naprawcze, od stycznia 2018 zostały wprowadzone do produkcji ulepszone ampulko-strzykawki [42].

Na stronie URPLiPB nie zidentyfikowano żadnych innych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix hexa.

17.3. Profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa na podstawie nierandomizowanych badań klinicznych

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 badania (*Lackmann 2004* [43], *Kemmeren 2017* [36], *Lin 2012*[45], *Puente 2020* [69]) oceniające profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa stosowanej we wnioskowanej populacji pacjentów.

Lackmann 2004

Populację włączoną do badania obserwacyjnego o charakterze postmarketingowym *Lackmann 2004* [43] stanowiły zdrowe dzieci urodzone w wieku od 3 do 15 miesięcy poddane szczepieniu Infanrix hexa (nie analizowano wyników dla grupy Hexavac – grupa nie stanowiąca przedmiotu analizy, nieadekwatny komparator) zgodnie z obowiązującym w danym kraju schematem kalendarza szczepień. W okresie od czerwca 2001 do lipca 2003 zaszczepiono łącznie 687 dzieci podając im 1513 dawki preparatu.

Tabela 232 Metodyka badania (Lackmann 2004)

Badanie	Rodzaj badania	Długość okresu obserwacji	Populacja	Interwencja
Lackmann 2004	Badanie obserwacyjne, postmarketingowe (kwestionariuszowe), Niemcy	2 lata	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zdrowe dzieci w wieku od 3. do 15. miesiąca życia, które w okresie od 30 lipca 2001 r. do 30 czerwca 2003 r. zostały poddane szczepieniu zgodnie z obowiązującym kalendarzem szczepień. ▪ Zgoda rodziców na udział w badaniu. 	<p>Badanie podzielono na dwa etapy:</p> <p>I. Okres od 01.07.2001 r. do 31.12.2001 r., w którym dzieci były szczepione jedną z dwóch szczepionek 6w1: <i>Infanrix hexa</i> lub <i>Hexavac</i>.</p> <p>Po tym czasie następowała ocena tolerancji obu szczepionek i do drugiego etapu włączano, tylko jedną szczepionkę o lepszym profilu bezpieczeństwa.</p> <p>II. Okres follow-up 01.01.2002 r. do 30.06.2003 r. w którym wszystkie dzieci otrzymywały 3w1 szczepionkę MMR <i>Priorix</i>.</p> <p>Interwencja</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DTPa-HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>). ▪ <i>Hexavac</i>; ▪ MMR (<i>Priorix</i>); <p>Dawkowanie</p> <p>Zgodnie z obowiązującym w Niemczech kalendarzem szczepień.</p> <p>Sposób podania szczepionki</p> <p>Szczepionki były podawane domięśniowo.</p>
Wiarygodność badania wg skali NOS: 6 gwiazdek/9				

W pierwszym etapie badania (tj. od 01.07.2001 r do 31.12.2001 r.) zaszczepiono łącznie 151 dzieci podając im 265 dawki preparatu *Infanrix hexa*. W tym czasie nie odnotowano żadnych przypadków zarówno komplikacji po podaniu ocenianej szczepionki (0,0%), jak i nie doszło do wystąpienia niepożądanych reakcji.

Dane prezentowane przez badaczy wskazują, iż podanie *Infanrix hexa* nie wiąże się z wystąpieniem poważniejszych komplikacji. Autorzy badania nie odnotowali przypadków komplikacji po podaniu szczepionki *Infanrix hexa*. U 7/687 szczepionych (0,46%) doszło do wystąpienia miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych o charakterze łagodnym takich jak: obrzęk, rumień oraz wrażliwość.

Puente 2020

Celem postmarketingowego badania *Puente 2020* [69] była ocena bezpieczeństwa zastosowania szczepionki *Infanrix hexa* w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej na podstawie centralnej bazy danych GSK. Okres

zbierania danych (w postaci spontanicznych zgłoszeń działań niepożądanych) obejmuje ponad 17 lat doświadczeń stosowania immunizacji przy zastosowaniu ocenianej szczepionki: od 2000 r. (data wprowadzenia szczepionki do obrotu) do 22 października 2017 r. (*cut-off data*). W okresie od 2000 r. do 22.10.2017 r. zaszczepiono łącznie ponad 40 000 dzieci w ramach ponad 100 badań klinicznych sponsorowanych przez GSK. Od momentu wprowadzenia do obrotu w 2000 roku na całym świecie rozprowadzono ponad 159 milionów dawek szczepionki *Infanrix hexa*.

Tabela 233 Metodyka badania (*Puente 2020*)

Badanie	Rodzaj badania	Długość okresu obserwacji	Populacja	Interwencja
<i>Puente 2020</i> [69]	Badanie obserwacyjne, postmarketingowe (centralna baza danych GSK)	17 lat (2000-2017)	<ul style="list-style-type: none"> Dzieci, które w okresie od 2000 r. do 22 października 2017 r. zostały poddane szczepieniu zgodnie z obowiązującym w danym kraju kalendarzem szczepień. Dane dotyczące częstości występowania spontanicznych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych uzyskane z centralnej bazy danych GSK. 	<p>Interwencja</p> <ul style="list-style-type: none"> DTPa-HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) <p>Dawkowanie</p> <p>Zgodnie z obowiązującym w danym kraju kalendarzem szczepień</p> <p>Sposób podania szczepionki</p> <p>Szczepionka podawana domięśniowo.</p>
Wiarygodność badania wg skali NICE: 6/8				

Postmarketingowe dane dotyczące bezpieczeństwa szczepionki *Infanrix hexa* przedstawione w badaniu *Puente 2020* dotyczą spontanicznych zgłoszeń, które otrzymuje podmiot odpowiedzialny (GSK) po wprowadzeniu leku do obrotu w postaci tzw. zdarzeń niepożądanych po immunizacji (ang. *AEs following immunization*, AEFIs) – spontaniczne zgłoszenia pracowników służby zdrowia, organów regulacyjnych, pacjentów, krewnych oraz innych osób na całym świecie. Wszystkie raportowane AEFIs, bez względu na ich potencjalny związek z przyjętą szczepionką są zbierane w bazie danych GSK oraz raportowane wg klasyfikacji MedDRA (ang. *the Medical Dictionary for Regulatory Activities*). Dane dotyczące bezpieczeństwa są następnie weryfikowane przez lekarzy GSK oraz przez kompetentne organy regulacyjne na całym świecie w celu określenia potencjalnego ryzyka AEFI oraz określenia aktualnego profilu bezpieczeństwa.

W niniejszym badaniu przedstawiono dane dotyczące wystąpienia: najczęściej raportowanych AEs, AEs specjalnego zainteresowania AEFIs tj. rozległy obrzęk kończyny (ang. *extensive limb swelling*, ELS) oraz epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych (ang. *hypotonic-hyporesponsive episodes*, HHE), nagły zgon (ang. *sudden death*), jak również przypadków błędów przy szczepieniach. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 234 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (Puenta 2020)

Badanie	Profil bezpieczeństwa
Puenta 2020	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Od 23 lutego 2000 r. do 22 października 2017 r. do bazy GSK wpłynęło łącznie 31 892 spontanicznych zgłoszeń AE związanych z zastosowaniem szczepionki Infanrix hexa, z czego 8 838 zgłoszeń (27,7%) uznano za ciężkie AEs. Większość raportowanych działań niepożądanych pochodziło z Włoch (12 386; 38,8%), Niemiec (5 934; 18,6%) oraz Francji (3 629; 11,4%). Wśród 10 najczęściej raportowanych w tym okresie działań niepożądanych po zastosowaniu immunizacji Infanrix hexa zaliczono (wskaźnik częstości występowania danego AEs raportowany na 100 000 przyjętych dawek): gorączkę (7,74/100 000 dawek), płacz (2,62/100 000 dawek), zaczerwienienie[^] (1,87/100 000 dawek), obrzęk[^] (1,28/ 100 000 dawek), nieodpowiedni moment podania szczepienia (0,95/ 100 000 dawek), ból[^] (0,92/100 000 dawek), drażliwość (0,90/100 000 dawek), wymioty (0,88/100 000 dawek), senność (0,85/100 000 dawek) oraz hipotonię (0,75/100 000 dawek). ▪ Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rozległy obrzęk kończyny (ELS) jest zdarzeniem niepożądanym związanym ze wszystkim szczepionkami zawierającymi komponentę DTPa (tzw. efekt klasy). W latach 2011-2014 odnotowano wzrost częstości występowania ELS po zastosowaniu szczepionki Infanrix hexa (2011 r. odnotowano 0,32 przypadków ELS na 100 000 przypadków przyjętych dawek, a w 2014 r. 1,52 przypadków ELS na 100 000 dawek). Obserwowany wzrost raportowania ELS był przede wszystkim związany ze ogólnym wzrostem raportowanych zdarzeń niepożądanych we Włoszech (wzrost AEs dla wszystkich szczepionek), a także mniejszym wzrostem w Polsce, Francji, Niemczech oraz Holandii. Wzrost raportowania we Włoszech wynikał ze zwiększonej uwagi pracowników służby zdrowia w zakresie raportowania wszystkich AEs, jako odpowiedź na apel <i>Italian Drug Agency</i>. Wzrost sprawozdawczości w zakresie raportowania ELS w przypadku Polski oraz Niemiec odzwierciedla zwiększoną uwagę władz lokalnych w związku z powrotem krztuśca w 2012 r., natomiast we Francji oraz Holandii wynika najprawdopodobniej z wprowadzenia szczepionki do krajowego programu szczepień (obserwowano wzrost wszystkich AEs, nie tylko ELS). Po październiku 2014 r. odnotowano zmniejszenie raportowanych przypadków ELS (ale podobnie do lat ubiegłych ELS było przede wszystkim raportowane w Francji, Niemczech, Włoszech, Holandii oraz Polsce). Z kolei, w 2015 r. odnotowano 0,87 przypadków ELS na 100 000 przypadków przyjętych dawek, a w 2016 r. 0,71 przypadków ELS na 100 000 dawek. ▪ Drgawki przebiegające z lub bez gorączki oraz epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych (HEE) należą do jednych z najczęściej zgłaszanych spontanicznych zgłoszeń AE układu nerwowego, występujących z częstością wynoszącą od 0,43 do 0,85 przypadków /100 000 dawek w oparciu o dane z bazy GSK. Wcześniejsze analizy zgłoszeń AEs z 2014 r. wskazywały na zwiększone ryzyko wystąpienia drgawek (gorączki) i HEE po jednoczesnym podaniu szczepionki Infanrix hexa ze szczepionką przeciwko pneumokokom (Prevenar 13, PCV13). Aktualne dane (stan z dn. 22.10.2017 r.) wskazują, że spośród 31 900 spontanicznych zgłoszeń AEs, 7 979 (25%) dotyczy stosowania ocenianej interwencji w koadministracji ze szczepionką PCV13, a 17 118 zgłoszeń dotyczy zastosowania szczepionki Infanrix hexa bez ww. koadministracji (z analizy wyłączono koadministrację z innymi szczepionkami p/pneumokokom: PCV7, PCV10, jak również 23-walentną polisacharydową). Uzyskane dane z lat 2000-2017 wskazują, że częstość występowania drgawek z gorączką i bez gorączki oraz HHE był wyższy u osób, które otrzymały szczepionkę Infanrix hexa oraz PCV13 w porównaniu z osobami, które otrzymały jedynie szczepionkę Infanrix hexa, bez koadministracji ze szczepionką p/pneumokokom (różnica między ~1% i ~3%). ▪ Nagły zgon: obserwowana analiza nie wykazała zwiększonego ryzyka wystąpienia nagłej śmierci po szczepieniu Infanrix hexa, zgodnie z wcześniejszymi obserwacjami. Szczegółowe dane dotyczące zespołu nagłej śmierci niemowląt (ang. <i>Sudden Infant Death Syndrome</i>) oraz nagłej, niespodziewanej śmierci (ang. <i>Sudden Unexpected Death</i>) przedstawiono w poniższej tabeli (dane za okres od 23.10.2000 r. do 22.10.2017 r.). W analizowanym okresie odnotowano łącznie 238 zgłoszeń zgonów, z czego 104 przypadki zostały określone jako zgon, a pozostałe 134 przypadki jako nagły zgon (64 przypadki jako zespół nagłej śmierci

Badanie	Profil bezpieczeństwa							
	niemowląt oraz 70 przypadków jako nagła niespodziewana śmierć. Analiza przedstawiona w poniższej tabeli wskazuje, że dla dowolnego okresu (od 0 do 19 dni po szczepieniu) liczba zgłoszonych przypadków nagłej śmierci niemowląt po zastosowaniu szczepionki Infanrix hexa była poniżej liczby oczekiwanych przypadków odpowiednio w pierwszym oraz drugim roku życia dzieci.							
	Pierwszy rok życia (zespół nagłej śmierci niemowląt oraz nagłej niespodziewanej śmierci)				Drugi rok życia (nagła niespodziewana śmierć)			
	Czas od szczepienia (dni)	Obserwowane przypadki	Obserwowana łączna przypadków (95% wg Poisson)	Oczekiwana łączna liczba przypadków	Czas od szczepienia (dni)	Obserwowane przypadki	Obserwowana łączna przypadków (95% wg Poisson)	Oczekiwana łączna liczba przypadków
	0	17	17 (9.90, 27.22)	103.33	0	0	0 (0.00, 3.00)	1.33
	1	22	39 (27.73, 53.31)	210.67	1	2	2 (0.24, 7.22)	2.67
	2	17	56 (42.30, 72.72)	316.00	2	1	3 (0.62, 8.77)	4.00
	3	13	69 (53.69, 87.32)	421.34	3	0	3 (0.62, 8.77)	5.33
	4	10	79 (62.55, 98.46)	526.67	4	0	3 (0.62, 8.77)	6.67
	5	8	87 (69.68, 107.31)	632.01	5	0	3 (0.62, 8.77)	8.00
	6	1	88 (70.58, 108.42)	737.34	6	0	3 (0.62, 8.77)	9.34
	7	5	93 (75.06, 113.93)	842.68	7	0	3 (0.62, 8.77)	10.67
	8	3	96 (77.76, 117.23)	948.01	8	1	4 (1.09, 10.24)	12.00
	9	2	98 (79.56, 119.43)	1053.35	9	0	4 (1.09, 10.24)	13.34
	10	0	98 (79.56, 119.43)	1158.68	10	0	4 (1.09, 10.24)	14.67
	11	5	103 (84.07, 124.92)	1264.02	11	0	4 (1.09, 10.24)	16.00
	12	0	103 (84.07, 124.92)	1369.35	12	0	4 (1.09, 10.24)	17.34
	13	2	105 (85.88, 127.11)	1474.69	13	1	5 (1.62, 11.67)	18.67
	14	0	105 (85.88, 127.11)	1580.02	14	0	5 (1.62, 11.67)	20.01
	15	2	107 (87.69, 129.30)	1685.36	15	0	5 (1.62, 11.67)	21.34
	16	1	108 (88.59, 130.39)	1790.69	16	0	5 (1.62, 11.67)	22.67
	17	0	108 (88.59, 130.39)	1896.03	17	0	5 (1.62, 11.67)	24.01
	18	2	110 (90.41, 132.58)	2001.36	18	0	5 (1.62, 11.67)	25.34
	19	1	111 (91.31, 133.67)	2106.70	19	0	5 (1.62, 11.67)	26.67

Badanie	Profil bezpieczeństwa
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Błąd szczepienia (ang. vaccination error)^{^^}: od wprowadzenia ocenianej szczepionki Infanrix hexa do obrotu do sierpnia 2017 r. odnotowano łącznie 4 831 spontanicznych zgłoszeń dotyczących wystąpienia błędów szczepień prawdopodobnie związanych ze szczepionką Infanrix hexa, z czego 2 079 (43%) to przypadki błędów związanych z harmonogramem, 907 (19%) dotyczy błędów związanych z przygotowaniem. Szczegółowa analiza wykazała, że w latach 23.10.2014 do 01.08.2017 r. odnotowano 1 896 błędów, które spowodowały wystąpienie 746 przypadków AEs (w tym 162 przypadki uznano za ciężkie AEs). Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane spowodowane błędami immunizacji to: gorączka, rumień w miejscu podania, płacz oraz stwardnienie w miejscu iniekcji. Powyższe AEs są zbieżne z AEs najczęściej obserwowanymi po zastosowaniu ocenianej szczepionki. Raportowane błędy w zakresie przygotowania były niskie i nie wpływają na ogólny profil korzyści względem zidentyfikowanego ryzyka dla analizowanej szczepionki. <p>Wyniki pochodzące z centralnej bazy GSK dot. spontanicznych zgłoszeń zdarzeń niepożądanych potwierdzają korzystny profil bezpieczeństwa w oparciu o 17 lat doświadczeń stosowania immunizacji z użyciem szczepionki Infanrix hexa. Rzeczywista praktyka kliniczna w dalszym ciągu wskazuje na pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla szczepionki 6w1 (Infanrix hexa) w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b u dzieci i niemowląt.</p>

[^]Miejscowy odczyn poszczepienny;

^{*}Rozległy obrzęk kończyny (ang. extensive limb swelling, ELS) zdefiniowano jako jakikolwiek miejscowy obrzęk lub obrzęk o średnicy ≥ 30 mm dla dzieci < 7 lat, jakikolwiek zauważalny zwiększony obwód kończyny, w którą podano szczepionkę, rozlany obrzęk, lub obrzęk obejmujący sąsiedni staw lub raport stwierdzający „obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę” opisujący rozproszoną reakcję obejmującą całą kończynę, w którą podano szczepionkę. ELS wpływający na całą kończynę, w którą podano szczepionkę rzadko wiąże się ze znacznym upośledzeniem funkcji i zwykle ustępuje bez późniejszych następstw;

^{**}Nagły zgon zdefiniowano jako zespół nagłej śmierci niemowląt, definiowanego jako śmierć w pierwszym roku życia, który pozostaje niewyjaśniony po sekcji zwłok oraz nagła nieoczekiwana śmierć, definiowana jako śmierć występująca w ciągu pierwszych 2 lata życia, które pozostają niewyjaśnione w oparciu o przeprowadzone badania oraz historię ostatnich wydarzeń, ale bez sekcji zwłok;

^{^^}Błąd szczepienia definiuje się jako niezamierzone niepowodzenie w procesie przeprowadzonej immunizacji, który może zaszkodzić pacjentowi np. błędy w harmonogramie szczepień, przygotowaniu, czy przechowywaniu szczepionki

Koadministracja z PCV 10, RIX4414 HRV

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono także 1 badanie obserwacyjne (*Kemmeren 2017*) [36] oraz 1 badania interwencyjne nierandomizowane (*Lin 2012*) [45]. Badania oceniają m.in. bezpieczeństwo kliniczne szczepionki *Infanrix hexa* podawanej w koadministracji ze szczepionką PCV 10 i/lub RIX4414HRV.

Wiarygodność zidentyfikowanych badań została oceniona za pomocą skali NICE. Szczegółowe dane zamieszczono w załączniku 20.6.4. W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu, w których szczepionka DTPa-HBV-IPV/Hib stosowana była w ramach szczepienia pierwotnego (*Kemmeren 2017*) oraz pierwotnego i uzupełniającego (*Lin 2012*).

Tabela 235 Metodyka badań (*Kemmeren 2017, Lin 2012*)

Badanie	Rodzaj badania	Długość okresu obserwacji	Populacja	Interwencja
<i>Kemmeren 2017</i>	Badanie obserwacyjne (kwestionariuszowe)	Ocena 1 msc po każdej dawce szczepienia pierwotnego i uzupełniającego.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dzieci poddane szczepieniu pierwotnemu (2, 3, 4 msc życia) oraz uzupełniającemu (11 msc życia). 49,8% badanych stanowili chłopcy. ▪ Dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych (miejscowy odczyn poszczepienny, AEs systemowe) uzyskano z holenderskiego rejestru <i>Proaventis</i> (RIVM). 	<p>Interwencja</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 1 kohorta DTPaP-IPV-Hib (<i>Pediacel</i>) + PCV7 (<i>Prevenar</i>); ▪ 2 kohorta DTPaP-IPV-Hib (<i>Pediacel</i>) + PCV10 (<i>Synflorix</i>); ▪ 3 kohorta DTPa-HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>) + PCV10 (<i>Synflorix</i>). <p>Dawkowanie</p> <p>2, 3, 4 i 11 msc życia (szczepienia pierwotne i uzupełniające)</p> <p>Sposób podania szczepionki</p> <p><i>Pediacel</i> oraz <i>Infanrix hexa</i> podawane domięśniowo w przednią część lewego uda, natomiast <i>Prevenar</i> i <i>Synflorix</i> w przednią część prawego uda.</p>
Wiarygodność badania wg skali NOS: 6 gwiazdek/9				
<i>Lin 2012</i>	Badanie interwencyjne, nierandomizowane, bez grupy kontrolnej (prospektywne)	Ocena 1 msc po 3 dawce szczepienia pierwotnego	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zdrowe dzieci, urodzone pomiędzy 36, a 42 tyg. ciąży. 	<p>Interwencja:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DTPa-HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix hexa</i>); ▪ PCV10 (<i>Synflorix</i>); ▪ RIX4414 HRV (<i>Rotarix</i>). <p>Dawkowanie:</p> <p>6-8 tyg. (<i>Infanrix hexa</i>, <i>Synflorix</i>, <i>Rotarix</i>), 3 msc (<i>Infanrix hexa</i>, <i>Synflorix</i>, <i>Rotarix</i>) i 6 msc (<i>Infanrix hexa</i>, <i>Synflorix</i>).</p> <p>Sposób podania szczepionki:</p> <p>Iniekcja domięśniowa w udo.</p>
Wiarygodność badania wg skali NICE: 5/8				

W kolejnej tabeli zaprezentowano profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa, na podstawie ww. badań obserwacyjnych.

Tabela 236 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (Kemmeren 2017, Lin 2012)

Badanie	Profil bezpieczeństwa		Infanrix hexa + Synflorix			
			Po podaniu 3-dawek pierwotnych [N=1374] n*/% [95% CI]	Po podaniu dawki uzupełniającej [N=914] n*/% [95% CI]		
Kemmeren 2017	<ul style="list-style-type: none"> W badaniu Kemmeren 2017, najczęściej występującym miejscowym odczynem poszczepiennym był ból w miejscu podania zarówno po 3 dawce pierwotnej (22,5% pts), jak i po podaniu szczepienia uzupełniającego (32%). Wśród ogólnych działań niepożądanych zarówno po 3-dawce, jak i po szczepieniu uzupełniającym najczęściej występowały: niepokohamowany płacz (odpowiednio: 35,9%; 47,8%), zaburzenia snu (28,7%; 33,2%), oraz gorączka (19,7%; 32,8%). Wszystkie zidentyfikowane AEs wystąpiły w ciągu jednego dnia po immunizacji (mediana <1dnia). Najczęściej występujący u niemowląt ból oraz niepokohamowany płacz ustępował w ciągu 1 dnia (mediana=1). Zidentyfikowane AEs ogółem oraz związane z odczynem poszczepiennym po podaniu szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką Synflorix, nie różnią się od AEs zidentyfikowanych podczas szczepienia wyłącznie szczepionką DTPa-HBV-IPV/Hib. 					
	Działania niepożądane					
	Miejscowy odczyn poszczepienny	odczyn	Obrzęk	175/12,7 (10,8; 14,6)	178/14,3 (12,2; 16,8)	
			Zaczerwienienie	163/11,8 (10,0; 13,7)	150/16,4 (14,0; 18,8)	
			Ból	310/22,5 (20,2; 24,9)	293/32,0 (29,0; 35,0)	
			Jakikółwiek	424/30,9 (28,3; 33,5)	367/40,2 (37,1; 43,3)	
	Ogółem działania niepożądane	działania	Gorączka	271/19,7 (17,4; 21,9)	300/32,8 (29,8; 35,)	
			Niepohamowany płacz	494/35,9 (33,2; 38,7)	437/47,8 (44,6; 51,1)	
			Nudności	33/2,4 (1,3; 3,3)	39/6,4 (4,8; 8,0)	
			Wymioty	152/11,0 (9,2; 12,8)	74/8,0 (6,2; 9,8)	
			Biegunka	113/8,2 (6,7; 9,8)	145/15,8 (13,4; 18,1)	
			Zaparcia	39/2,8 (1,8; 3,7)	19/2,0 (1,01; 2,9)	
			Bładość	35/2,5 (1,6; 3,5)	48/5,2 (3,7; 6,6)	
			Oslabienie mięśni	10/0,7 (0,2; 1,3)	25/2,7 (1,6; 3,8)	
			Wysypka	57/4,1 (2,9; 5,2)	39/6,4 (4,8; 8,0)	
			Swędzenie	14/1,0 (0,4; 1,6)	13/1,4 (0,6; 2,2)	
			Zaburzenia snu	395/28,7 (26,1; 31,2)	304/33,2 (30,2; 36,3)	
			Zaburzenia przyjmowania płynów	190/13,8 (11,8; 15,8)	132/14,4 (12,1; 16,7)	
			Inne	82/5,9 (4,3; 7,2)	86/9,4 (7,3; 11,3)	
			Jakikółwiek AE		825/60,0 (57,2; 62,7)	643/70,6 (67,6; 73,4)

- W badaniu Lin 2012 rodzice odnotowywali wystąpienie spodziewanych działań niepożądanych (ang. *solicited adverse events*), które obejmowały: miejscowy niepożądany odczyn poszczepienny oraz działania niepożądane ogółem, ocenę przeprowadzano przez 4 dni, po każdej dawce szczepienia. Oceniano także niespodziewane działania niepożądane (ang. *unsolicited adverse events*) przez okres 30 dni po każdej immunizacji, oraz poważne działania niepożądane (ang. SAEs) oceniano przez cały okres trwania badania.
- Najczęściej występującym spodziewanym miejscowym AEs było zaczerwienienie 38,8%, natomiast wśród spodziewanych ogólnych AEs – drażliwość 61,7%. Gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) wystąpiła u 37% pts, nie odnotowano przypadków temperatury $\geq 40^{\circ}\text{C}$ (stopień 3). Pozostałe AEs o poważnym nasileniu (stopień 3) wystąpiły u 0 - 6,3% pacjentów, najczęściej wystąpiła drażliwość w stopniu 3.
- Niespodziewane zdarzenia niepożądane wystąpiły u 18% pacjentów. Najczęściej zgłaszanym AEs była infekcja górnych dróg oddechowych (9%). Występowanie wysypki jedynie w 0,3% przypadków uznawano za mogącą mieć związek ze szczepieniem. W badanej populacji wystąpiły tylko 3 AEs o nasileniu 3. stopnia (zapalenie oskrzeli, alergiczne zapalenie skóry i atopowe zapalenie skóry po podaniu 1 dawki), jednak żadna nie została uznana za mogącą mieć związek z immunizacją. W badaniu odnotowano poważne zdarzenia niepożądane u 15 dzieci, jednak żadne nie zostało uznane za mogące mieć związek ze szczepieniem. W analizowanej populacji nie wystąpił żaden przypadek zgonu.

Lin 2012

Zdarzenia niepożądane		Infanrix hexa + Synflorix + Rotarix [N=685] n%/ (95%CI)		
Spodziewane miejscowe AE	Zaczerwienienie/ o średnicy >30 mm	266/38,8 (35,2; 42,6)	5/0,6 (0,2; 1,5)	
	Ból/Ból (stopień 3)	253/36,9 (33,3; 40,7)	24/3,5 (2,3; 5,2)	
	Obrzęk/ Obrzęk >30 mm	242/35,3 (31,7; 39,0)	5/0,7 (0,2; 1,7)	
[N=686] n%/ (95%CI)				
Spodziewane ogólne AE	Drażliwość: Ogółem/3. stopnia	424/61,7 (57,9; 65,3)	44/6,3 (4,6; 8,4)	
	Senność: Ogółem/3. stopnia	385/56,0 (52,2; 59,7)	9/1,2 (0,5; 2,3)	
	Utrata apetytu: Ogółem/3. stopnia	281/41,0 (37,3; 44,7)	5/0,7 (0,2; 1,7)	
	Gorączka: $\geq 38/\geq 39/\geq 40^{\circ}\text{C}$	256/37,3 (33,7; 41,1)	24/3,5 (2,3; 5,2)	0/0,0 (0,0; 0,5)
	Wymioty: Ogółem/Stopień 3	73/10,6 (8,4; 13,2)	7/1,0 (0,4; 2,1)	
	Biegunka: Ogółem/Stopień 3	7/1,0 (0,4; 2,1)	0/0,0 (0,0; 0,5)	

*Obliczono na podstawie dostępnych danych

17.4. Profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa na podstawie *case report/case series*

Do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono 5 publikacji typu *case report* (Gorczyca 2014 [26], Sonczyk-Zapała 2013 [78], Heininger 2016 [29], Mantadakis 2010 [46], Agier 2019 [3]) oraz dwa badania typu *case series* (Vigo 2017 [93], Kieast 2008 [37]).

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę i opis włączonych publikacji.

Tabela 237 Metodyka badań (Gorczyca 2014, Sonczyk-Zapała 2013, Heininger 2016, Vigo 2017, Kieast 2008, Agier 2019, Mantadakis 2010,)

Badanie	Rodzaj badania	Opis przypadku/ów
Gorczyca 2014	case report	<p>U 2,5 msc chłopca, urodzonego w 40 tyg. ciąży, rozwinęła się ciężka polineuropatia sensomotoryczna 2 tygodnie po pierwszej immunizacji za pomocą rutynowo stosowanej szczepionki Infanrix hexa.</p> <p>Chłopiec został poddany hospitalizacji z powodu letargu, pojękiwania i zaprzestania przyjmowania karmienia piersią przez ostatnie 2 dni.</p> <p>Napady drgawkowe, drażliwość i zmiany w zachowaniu pojawiły się 2 tygodnie po pierwszym rutynowym szczepieniu z wykorzystaniem szczepionki Infanrix hexa.</p> <p>Testy diagnostyczne potwierdziły korelację pomiędzy szczepieniem, a rzadkim neurologicznym zdarzeniem niepożądanym. Dzięki intensywnej fizjoterapii niemowlę osiągnęło całkowite wyleczenie.</p>
Heininger 2016	case-report	<p>U 5-letniego chłopca odnotowano wystąpienie 14-dniowego kaszlu. W związku z faktem, iż 37 miesięcy wcześniej chłopiec miał podobny kaszel, zdiagnozowany jako PCR (ang. pertussis caused by <i>Bordetella pertussis</i> infection), czyli krztusiec wywołany zakażeniem <i>Bordetella pertussis</i>, podejrzewano rozwinięcie się reinfekcji, jednak wynik wymazu z jamy nosowo-gardłowej był ujemny. Pozytywny wynik otrzymano natomiast dla zakażenia wywołanego przez <i>parapertussis B</i>. Dziecko otrzymało leczenie doustną klarytromycyną, a kaszel utrzymywał się przez 6 tygodni. U członków rodziny nie rozwinęła się ww. infekcja. Źródło zakażenia pozostało niewyjaśnione.</p> <p>Należy podkreślić, iż chłopiec otrzymał serię obowiązujących w Niemczech szczepień za pomocą szczepionki Infanrix hexa w schemacie 3+1 (3 dawki szczepienia pierwotnego w 2, 3, 5 miesiącu życia oraz 1 dawką uzupełniającą w 21 miesiącu życia), a zatem otrzymał pełną immunizację przeciw krztuścowi.</p> <p>Autorzy publikacji wskazują, że jest to pierwszy taki przypadek, w którym u dziecka prawidłowo zaszczepionego odnotowano wystąpienie choroby (tj. krztuśca), na którą pacjent miał być uodporniony. A zatem, ani szczepionka, ani przebycie choroby krztuśca nie zapewniają 100% odporności na wystąpienie kolejnych epizodów krztuśca.</p>
Sonczyk-Zapała 2013	case-report	<p>U noworodka urodzonego przedwcześnie (urodzeniowa masa ciała 760 g) po zaszczepieniu Infanrix hexa wystąpił bardzo duży odczyn poszczepienny z równoczesnym ujawnieniem się objawów posocznicy o etiologii <i>Staphylococcus epidermidis</i>.</p> <p>W 57. dobie życia noworodka zaszczepiono 1 dawką Infanrix hexa. W 2. dobie po szczepieniu obserwowano uogólniony obrzęk dolnej połowy ciała obejmujący podbrzusze, pachwiny, prącie, pośladki, kończyny dolne. Fakt, że opisane powyżej objawy pojawiły się bezpośrednio po szczepieniu i ustąpiły w ciągu 4 dni od wykonania iniekcji, przemawia za uznaniem tych objawów za wyjątkowo silny niepożądany odczyn poszczepienny.</p> <p>Drugim stwierdzonym po szczepieniu problemem u dziecka było rozpoznanie infekcji wtórnej w 5. dobie poszczepienny. Można byłoby domniemywać, że zakażenie wprowadzono drogą igły, którą wykonano szczepienie. Jednak nie było to jedyne naruszenie ciągłości tkanek. Ze względu na pojawienie się zalegania pokarmowego zdecydowano o założeniu centralnego dostępu naczyniowego, co również mogło być przyczyną zakażenia. Stwierdzenie dokładnej drogi zakażenia jest niemożliwe ze względu na krótki czas dzielący oba wkłucia.</p> <p>Pozostałe szczepienia przeciwko inwazyjnej chorobie pneumokokowej szczepionką polisacharydową, skoniugowaną, 10-walentną i BCG przebiegły bez powikłań. Dziecko wypisano</p>

Bodanie	Rodzaj badania	Opis przypadku/ów																																																																								
		do domu w 83. dobie życia, w 40. tygodniu wieku korygowanego w stanie ogólnym dobrym. Masa ciała w dniu wypisu 2170 g, długość 47 cm, obwód głowy 33 cm, obwód klatki piersiowej 29 cm.																																																																								
Vigo 2017	case series	<p>W publikacji <i>Vigo 2017</i> opisano 12 przypadków wystąpienia epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych (HHE) zgłoszonych do <i>Center for Pediatric Sleep Medicine and Sudden Death Syndrome</i> we Włoszech. 2/12 niemowląt urodziło się przedwcześnie, 10/12 było płci męskiej. U wszystkich dzieci podano szczepionkę <i>Infanrix hexa</i>. U 4 pacjentów dodatkowo podano szczepionkę przeciw meningokokom (<i>Menjugate</i>) oraz pneumokokom (<i>Prevenar 13</i>).</p> <p>U 7/12 pacjentów epizod HHE ustąpił w ciągu 5 minut. U większości pacjentów czas pomiędzy immunizacją, a wystąpieniem epizodu HHE wynosił ponad 5h, tylko w przypadku jednego dziecka wystąpił w ciągu 5 min, po szczepieniu.</p> <p>Po łagodnej stymulacji przez personel medyczny objawy ustąpiły i był obserwowany przez godzinę przed powrotem do domu. W przeszłości, w wywiadzie medycznym, niemowlę miało zapalenie błony śluzowej nosa 2 tygodnie wcześniej, było leczone betametazonem. Żadne niemowlę nie zmarło podczas epizodu ani w okresie <i>follow-up</i>, u żadnego także nie rozwinęła się choroba neurologiczna po kolejnych szczepieniach. W 10 przypadkach zalecono przerwanie schematu immunizacji (przesunięto 2 miesiące później dla 7 niemowląt, 3 miesiące później dla jednego, miesiąc później dla jednego i o 6 miesięcy dla kolejnego). Tylko jeden pacjent nie ukończył planu szczepień po epizodzie HHE.</p>																																																																								
Kieast 2008	case series	<p>Retrospektywne badanie typu <i>case-series</i>, w którym przedstawiono opis 7 przypadków dzieci (średni wiek: 9,8 miesiąca), u których wystąpił zespół Nicolaua (ang. <i>Nicolau syndrome</i>, NIS[®]) po szczepieniu domięśniowym. Spośród 7 analizowanych dzieci, u 5 z nich podano szczepionkę <i>Infanrix hexa</i>. Szczegółowe dane dotyczące jedynie 5 dzieci, u których zastosowano ocenianą szczepionkę przedstawiono w poniższej tabeli.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Numer pacjenta</th> <th>1</th> <th>2</th> <th>3</th> <th>4</th> <th>5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek w msc.</td> <td>3</td> <td>19</td> <td>21</td> <td>3</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Płeć</td> <td>Dziewczyna</td> <td>Chłopiec</td> <td>Dziewczyna</td> <td>Chłopiec</td> <td>Chłopiec</td> </tr> <tr> <td>Zastosowana szczepionka</td> <td><i>Infanrix hexa</i></td> <td><i>Infanrix hexa</i></td> <td><i>Infanrix hexa</i></td> <td><i>Infanrix hexa</i></td> <td><i>Infanrix hexa</i></td> </tr> <tr> <td>Dawka szczepienia</td> <td>Pierwsza</td> <td>Czwarta</td> <td>Czwarta</td> <td>Druga</td> <td>Druga</td> </tr> <tr> <td>Czas wystąpienia*</td> <td>1h</td> <td>3 dni</td> <td>4 dni</td> <td>3 dni</td> <td>7 dni</td> </tr> <tr> <td>Miejsce wystąpienia NIS</td> <td>Noga</td> <td>Noga</td> <td>Ramię</td> <td>Noga</td> <td>Noga</td> </tr> <tr> <td>Rodzaj reakcji</td> <td>Bolesny obrzęk, delikatne martwicze zmiany w okolicy szczepienia</td> <td>Niebieskawo-czerwony obrzęk</td> <td>Martwicza zmiana skóry oraz zakażenie</td> <td>Odbarwienie oraz zmiana martwicza</td> <td>Odbarwienie oraz martwicza zmiana skóry</td> </tr> <tr> <td>Rozmiar zajętego obszaru w mm</td> <td>30x40</td> <td>70x140</td> <td>Nieznany</td> <td>100 (średnica)</td> <td>Nieznany</td> </tr> <tr> <td>Objawy ogólne</td> <td>Brak</td> <td>Gorączka 39,9°C</td> <td>Nieznane</td> <td>Nieznane</td> <td>Nieznane</td> </tr> <tr> <td>Czas do wyzdrowienia</td> <td>b.d.</td> <td>b.d.</td> <td>Nieznany</td> <td>Nieznany</td> <td>Nieznany</td> </tr> <tr> <td>Ocena końcowa</td> <td>Błóżna</td> <td>Pełne wyzdrowienie</td> <td>Nieznana</td> <td>Nieznane</td> <td>Nieznane</td> </tr> </tbody> </table> <p>Większość szczepień jest podawana w postaci domięśniowej. Z uwagi na dużą liczbę obowiązkowych szczepień w okresie niemowlęcym, dzieci są narażone na większe ryzyko wystąpienia NIS, podobnie jak pacjenci z dolegliwościami bólowymi, czy reumatologicznymi.</p> <p>Biorąc pod uwagę wysokie rozpowszechnienie domięśniowych iniekcji w okresie niemowlęcym (w zależności od schematu ≥8 zastrzyków <i>i.m.</i> podaje się podczas pierwszych 2 lat życia),</p>	Numer pacjenta	1	2	3	4	5	Wiek w msc.	3	19	21	3	6	Płeć	Dziewczyna	Chłopiec	Dziewczyna	Chłopiec	Chłopiec	Zastosowana szczepionka	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Infanrix hexa</i>	Dawka szczepienia	Pierwsza	Czwarta	Czwarta	Druga	Druga	Czas wystąpienia*	1h	3 dni	4 dni	3 dni	7 dni	Miejsce wystąpienia NIS	Noga	Noga	Ramię	Noga	Noga	Rodzaj reakcji	Bolesny obrzęk, delikatne martwicze zmiany w okolicy szczepienia	Niebieskawo-czerwony obrzęk	Martwicza zmiana skóry oraz zakażenie	Odbarwienie oraz zmiana martwicza	Odbarwienie oraz martwicza zmiana skóry	Rozmiar zajętego obszaru w mm	30x40	70x140	Nieznany	100 (średnica)	Nieznany	Objawy ogólne	Brak	Gorączka 39,9°C	Nieznane	Nieznane	Nieznane	Czas do wyzdrowienia	b.d.	b.d.	Nieznany	Nieznany	Nieznany	Ocena końcowa	Błóżna	Pełne wyzdrowienie	Nieznana	Nieznane	Nieznane
Numer pacjenta	1	2	3	4	5																																																																					
Wiek w msc.	3	19	21	3	6																																																																					
Płeć	Dziewczyna	Chłopiec	Dziewczyna	Chłopiec	Chłopiec																																																																					
Zastosowana szczepionka	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Infanrix hexa</i>	<i>Infanrix hexa</i>																																																																					
Dawka szczepienia	Pierwsza	Czwarta	Czwarta	Druga	Druga																																																																					
Czas wystąpienia*	1h	3 dni	4 dni	3 dni	7 dni																																																																					
Miejsce wystąpienia NIS	Noga	Noga	Ramię	Noga	Noga																																																																					
Rodzaj reakcji	Bolesny obrzęk, delikatne martwicze zmiany w okolicy szczepienia	Niebieskawo-czerwony obrzęk	Martwicza zmiana skóry oraz zakażenie	Odbarwienie oraz zmiana martwicza	Odbarwienie oraz martwicza zmiana skóry																																																																					
Rozmiar zajętego obszaru w mm	30x40	70x140	Nieznany	100 (średnica)	Nieznany																																																																					
Objawy ogólne	Brak	Gorączka 39,9°C	Nieznane	Nieznane	Nieznane																																																																					
Czas do wyzdrowienia	b.d.	b.d.	Nieznany	Nieznany	Nieznany																																																																					
Ocena końcowa	Błóżna	Pełne wyzdrowienie	Nieznana	Nieznane	Nieznane																																																																					

Badanie	Rodzaj badania	Opis przypadku/ów
		<p>częstość występowania NIS jest bardzo rzadka. Autorzy zwracają jednak uwagę, że w przypadku braku badań prospektywnych, pełna ocena ryzyka wystąpienia zespołu Nicolause nie jest możliwa.</p>
<i>Mantodakis 2010</i>	case report	<p>70-dniowy chłopiec, u którego błędnie zdiagnozowano ostre zapalenie wątroby typu B. U chłopca odnotowano wystąpienie hiperbilirubinemii, transaminazemii oraz seropozytywny wynik wobec antygenu dla WZW typu B tj. HBsAg (+). Powyższy dodatni wynik antygenu HBsAg był przejściowy oraz związany z zastosowaną immunizacją szczepionką <i>Infanrix Hexa</i>.</p> <p>Szczepionki skojarzone zawierające m.in. antygen wirusowego zapalenia wątroby typu B mogą powodować przejściowe HBsAg (+). Lekarze powinni być świadomi tego typu ryzyka, aby nie dopuścić do postawienia błędnej diagnozy w zakresie obecności ostrego lub przewlekłego zapalenia wątroby typu B.</p> <p>Powyższy opis przypadku świadczy, że należy bardzo ostrożnie interpretować uzyskany pozytywny wynik HBsAg w ciągu 28 dni po zastosowanym szczepieniu.</p>
<i>Agier 2019</i>	case-report	<p>4-miesięczny chłopiec z wagą 7,82 kg (urodzony w terminie) został poddany immunizacji w marcu 2018 r. przy zastosowaniu szczepionki <i>Infanrix hexa</i> oraz <i>Prevenar 13</i> (p/pneumokokom). 4–5 dni po szczepieniu u dziecka wystąpiła gorączka 39°C i matka podała 15 mg/kg acetaminofenu w syropie. Po 1-2 godzinach po spożyciu leku, u dziecka wystąpiła hipotermia (36°C mierzona <i>per rectum</i>) oraz wiotkość i brak kontaktu (objawy epizodu hipotoniczno-reaktywnego). Niemowlę zostało zabrane do szpitala, gdzie w ciągu kilku godzin po ogrzaniu przywrócono prawidłową temperaturę ciała oraz funkcje życiowe chłopca. Kilka dni później wystąpił drugi epizod gorączki (39°C) i ponownie podano 15 mg/kg acetaminofenu w syropie, po czym w czasie 1-2 od podania leku, wystąpiła ciężka hipotermia (34,8°C mierzona <i>per rectum</i>). Po ponownym przewiezieniu do szpitala oraz ogrzaniu temperatura dziecka oraz oznaki życiowe wróciły do normy.</p> <p>Autorzy publikacji zidentyfikowali jeszcze 14 podobnych przypadków wystąpienia wtórnej hipotermii u dzieci po zastosowaniu acetaminofenu. Hipotermia jest bardzo rzadkim zdarzeniem niepożądanym acetaminofenu. Brak informacji dotyczącej związku obserwowanej gorączki oraz hipotermii z zastosowaną immunizacją szczepionką <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji ze szczepionką p/pneumokokom <i>Prevenar 13</i>.</p>

[^] Zespół Nicolause – zespół jatrogenny, rzadkie powikłanie domięśniowego podania niektórych leków spowodowane ich niezamierzonym przedostaniem się do światła tętnicy; ^{*} Odstęp czasu między szczepieniem, a wystąpieniem objawów NIS lub percepcją wizualną zmian skórnych.

18. OGRANICZENIA

- Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie analizowanych interwencji Infanrix hexa względem Pentaxim w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B. Odnaleziono natomiast badania pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator: Hexacima. Przy czym należy mieć na uwadze, iż wyniki otrzymane w ramach porównania pośredniego należy interpretować z ostrożnością.
- Nie zidentyfikowano badań oceniających skuteczność praktyczną szczepionki Infanrix hexa podawanej w schemacie 3+1. Przy czym należy podkreślić, iż w rozdziale dotyczącym populacji dzieci urodzonych przedwcześnie oraz do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono m.in. badania obserwacyjne analizujące ocenianą szczepionkę w rutynowej praktyce klinicznej.
- Badania bezpośrednio porównujące ocenianą interwencję Infanrix hexa względem Infanrix-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B uzyskały od 1 do 3 punktów w skali JADAD, świadcząc o ich niskiej (*Cheng 2004, Aristegui 2003*) lub umiarkowanej (*Zepp 2004*) wiarygodności. Jakość wszystkich badań została obniżona ze względu na brak zaślepienia oraz opisu metody randomizacji. Badania *Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Prymula 2018* włączone do porównania (Infanrix hexa vs Hexacima) uzyskały 3/5 w skali Jadad, świadcząc o umiarkowanej wiarygodności – jakość badań została obniżona wyłącznie z powodu braku podwójnego maskowania próby. Badania włączone do analizy pośredniej (Pentaxim vs Hexacima) stanowiły natomiast próby kliniczne o średniej wiarygodności (3/5 punktów), a ich jakość została obniżona ze względu na brak zaślepienia oraz brak opisu metody randomizacji. Średnia i niska wiarygodność badań włączonych do analizy wynikała głównie z braku zastosowania podwójnego zaślepienia. Jednak należy zwrócić uwagę, iż analizowane punkty końcowe (seroprotekcja/serokonwersja) są ocenane w sposób obiektywny, zatem brak zaślepienia próby nie będzie wpływał na niedoszacowanie/przeszacowanie uzyskanych wyników. Ponadto, w przypadku porównania ze szczepionką 5w1 zastosowanie dodatkowej iniekcji, celem przeprowadzenia typu *double-dummy* wydaje się być nieetyczne.
- W żadnych badaniach klinicznych włączonych do analizy głównej nie została zachowana analiza ITT w zakresie punktów końcowych dotyczących immunogenności. W przypadku pojedynczych punktów z zakresu bezpieczeństwa tj. utrat z badania (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011, Zepp 2004* (publikacja *Saenger 2005*) oraz zgonów (*Zepp 2004*) wyniki były podawane na populację ITT czyli wszystkich zrandomizowanych dzieci do badania. W badaniu *Becerra Aquino 2012* analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na populacji *safety set*, czyli populacji pacjentów poddanych procesowi randomizacji, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę szczepionki. Należy podkreślić, iż wszyscy pacjenci z badania *Becerra Aquino 2012* poddani procesowi randomizacji (N=1189 pts), zostali również zaszczepieni, a zatem została u nich zachowana analiza ITT.
- Nie przeprowadzono metaanalizy dla porównania Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV ze względu na zidentyfikowane heterogeniczności kliniczne pomiędzy porównywanymi badaniami. Rozbieżności dotyczyły: różnic w łącznej liczbie przyjętych dawek szczepionki przeciw HBV, sposobie przedstawienia wyników (odsetek vs liczba zdarzeń) oraz braku zbieżnego okresu obserwacji. Ponadto, wyniki z badania *Zepp 2004* dotyczące oceny immunogenności zostały przedstawione wyłącznie dla jednej grupy tj. Infanrix hexa.
- We wszystkich włączonych badaniach zastosowano odpowiedni schemat szczepienia pierwotnego: (3 dawki) zgodny z ChPL dla ocenianych interwencji. Jednak schematy i czas podawania szczepienia pierwotnego różniły się pomiędzy badaniami. Należy podkreślić, iż różnice w schematach szczepień

w analizowanych próbach klinicznych związane są z odmiennymi schematami szczepionek w PSO pomiędzy krajami.

- W materiałach opublikowanych do badań *Ceyhan 2017*, *Lanata 2012*, *Becerra Aquino 2012* nie przedstawiono szczegółowych charakterystyk demograficznych dzieci włączonych do badań. Przy czym należy podkreślić, iż podstawowe informacje dotyczące charakterystyk wyjściowych dzieci zaczerpnięto ze źródeł niepublikowanych (tj. z rejestru *ClinicalTrials.gov*; www.clinicaltrials.gov).
- W badaniu *Becerra Aquino 2012* wykorzystane zostały dane zbiorcze (*pooled data*). Dzieci w sposób losowy przydzielono do jednej z czterech grup: *Infanrix hexa* lub trzy serie szczepionki *Hexacima* (*Hexaxim*) (numery serii: S4009-F01, S4106-F01, S4107-F01). Przy czym należy podkreślić, iż autorzy badania wykazali równoważność ww. serii. Jednak należy liczyć się z zaburzeniem istoty randomizacji: nierównomierny rozkład czynników zakłócających.
- Brak możliwości dokonania porównania ocenianych szczepionek *Infanrix hexa* vs *Hexacima* (*Becerra Aquino 2012*) oraz *Pentaxim* vs *Hexacima* (*Ceyhan 2017*, *Tregnaghi 2011*) po podaniu szczepienia uzupełniającego ze względu na nieadekwatną interwencję. Wszystkie dzieci otrzymywały jedynie szczepionkę *Hexacima* (*Becerra Aquino 2012*, *Ceyhan 2017*) lub *Pentaxim* (*Tregnaghi 2011*).
- Brak możliwości przeprowadzenia analizy pośredniej dla punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa ze względu na odmienny sposób przedstawienia wyników. Miejscowe i ogólne NOP w badaniu *Tregnaghi 2011* przedstawiono po każdej z analizowanych dawek, natomiast w próbie klinicznej *Becerra Aquino 2012* po podaniu całego cyklu szczepienia pierwotnego.
- W badaniach klinicznych włączonych do analizy głównej jako punkt końcowy z zakresu skuteczności klinicznej uwzględniono średnią geometryczną miana/stężenia przeciwciał (GMC/GMT). Autorzy publikacji nie podali interpretacji wyników oraz nie przeprowadzili analizy statystycznej dla ww. punktu końcowego, co budzi niepewność co do ich interpretacji. W związku z czym analitycy przygotowujący raport zdecydowali o odstąpieniu przeprowadzenia statystycznej agregacji danych dla omawianego punktu końcowego.

19. DYSKUSJA

Celem opracowania jest ocena skuteczności klinicznej (immunogenności) i bezpieczeństwa szczepionki 6w1 *Infanrix hexa* stosowanej w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniom wywołanym przez *haemophilus influenzae* typ B w porównaniu do wysokoskojarzonych szczepionek dostępnych w Polsce: 6w1 *Hexacima* oraz 5w1 *Infanrix-IPV/Hib* oraz *Pentaxim* (podawanych w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B) w szczepieniu pierwotnym oraz w szczepieniu uzupełniającym u zdrowych dzieci.

Populację docelową stanowią zdrowe dzieci urodzone w terminie. Biorąc pod uwagę, obowiązujący PSO 2021 [66] szczepieniami ochronnymi objęte są również dzieci urodzone przedwcześnie. A wyniki dla tej subpopulacji zostały przedstawione w dodatkowej ocenie efektywności klinicznej.

Analiza została przygotowana zgodnie z metodyką przeglądu systematycznego opartą na standardach *Cochrane Collaboration* [30], wytycznych AOTMiT [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem MZ z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [72].

Nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych umożliwiających bezpośrednie porównanie analizowanych interwencji *Infanrix hexa* względem *Pentaxim* w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B. Odnaleziono natomiast cztery badania pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator: *Hexacima* (2 RCT: *Becerra Aquino 2012* [6], *Lanata 2012* [44]) dla *Infanrix hexa* vs *Hexacima* oraz 2 RCT: *Ceyhan 2017* [12], *Tregnaghi 2011* [88, 87]) dla *Pentaxim* vs *Hexacima*.

W procesie wyszukiwania odnaleziono natomiast randomizowane badania kliniczne w których bezpośrednio porównywano immunogenność i bezpieczeństwo ocenianej interwencji (*Infanrix hexa*) w porównaniu z:

- szczepionką 5w1 *Infanrix-IPV/Hib* podawaną w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B: 3 randomizowane badania kliniczne bez zaślepienia (*Aristegui 2003*, *Cheng 2004*, *Zepp 2004* - publikacje: *Heininger 2007* oraz *Saenger 2005*);
- szczepionką 6w1 *Hexacima*: 2 randomizowane badania kliniczne bez zaślepienia (*Becerra Aquino 2012*, *Lanata 2012*) oraz 1 randomizowane badanie kliniczne *Prymula 2018*, w którym oceniane szczepionki podawane były w koadministracji z innymi stosowanymi w Polsce szczepionkami przeciwko: pneumokokom (PCV13; *Prevenar 13*), rotawirusom (RV5; *RotaTeq*).

Zgodnie z zapisami PSO 2021 u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g należy zastosować szczepionkę błonicy-tężcowo-krztuścową z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP) [66]. Zatem u dzieci urodzonych przedwcześnie, można zastosować szczepionkę *Infanrix hexa*, gdyż zawiera ona acelularną komponentę krztuśca (Pa) [13]. Ponadto, zgodnie z zapisami w ChPL produktu *Infanrix hexa*, może być on podawany równocześnie m.in. ze skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokom, meningokokom, doustną szczepionką przeciwko rotawirusom [13]. Zatem biorąc pod uwagę powyższe, w celu przedstawienia pełnej oceny efektywności klinicznej ocenianej szczepionki do niniejszego opracowania włączono badania oceniające *Infanrix hexa* w populacji z grupy ryzyka: dzieci urodzone przedwcześnie lub/i z niską masą urodzeniową: *Omeñaca 2005* (w tym: *Omeñaca 2007*, *Omeñaca 2007a*, *Omeñaca 2010*) *Omeñaca 2011*, *Martinon-Torres 2015*, *Vazquez 2008*, *Roures 2020* oraz badania oceniające szczepionkę *Infanrix hexa* podawaną w koadministracji z:

- rotawirusami: *Ciarlet 2009*,
- pneumokokami: *Huu 2013*, *Kieninger 2010* (z dodatkową publikacją *Gimenez-Sanchez 2011*), *Prymula 2017* (z dodatkową publikacją *Carmona Martinez 2019*) oraz *Vesikari 2017a*,
- meningokokami: *Tejedor 2004*, *Tejedor 2006* (w tym publikacja *Tejedor 2007*), *Schmitt 2007*, *Wysocki 2010*;
- meningokokami i /lub pneumokokami: *Wysocki 2009* (w tym 2 dodatkowe publikacje: *Chevallier 2009* i *Knuf 2009*), *Gimenez-Sanchez 2011*, *Martinon-Torres 2012*, *Poellabauer 2013*, *Merino Arribas 2017* (w tym 1 dodatkowa publikacja: *Merino Arribas 2018*);
- rotawirusami i/lub pneumokokami (*Szenborn 2013*, *Klein 2019*).

W celu poszerzenia oceny bezpieczeństwa uwzględniono dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, URPLiPB i FDA. Ponadto, włączono opublikowane badania obserwacyjne/interwencyjne (*Lackmann 2004*, *Kemmeren 2017*, *Lin 2012*, *Puente 2020*), case report/case series (*Gorczyca 2014*, *Sonczyk-Zapała 2013*, *Heininger 2016*, *Mantadakis 2010*, *Vigo 2017*, *Kieast 2008*, *Agier 2019*) oceniające bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa.

Wszystkie odnalezione dowody naukowe włączone do analizy głównej oceniały immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa u ponad 2900 dzieci, poddanych szczepieniu pierwotnemu i/lub uzupełniającemu, a zastosowany schemat szczepienia (3+1) był zgodny z ChPL dla ocenianej interwencji. Ponadto, przedstawiono wyniki dla populacji z grupy ryzyka, czyli dzieci urodzonych przedwcześnie, które oparte zostały na 5 prospektywnych badaniach klinicznych bez randomizacji włączających prawie 1400 dzieci. Z kolei wyniki dla oceny efektywności klinicznej szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji ze szczepionkami przeciwko pneumokokom, meningokokom oraz rotawirusom zostały oparte dodatkowo na 16 randomizowanych badaniach klinicznych z liczbą dzieci wynoszącą ponad 10 200. Większość badań włączonych do niniejszej analizy została przeprowadzona w krajach europejskich w tym w Polsce, co pozwala na stwierdzenie, iż uzyskane wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej, a zatem charakteryzują się wysoką wiarygodnością zewnętrzną.

W związku z powyższym można stwierdzić, że włączone do analizy głównej badania stanowią wiarygodne źródło wnioskowania w zakresie immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa w odpowiednim schemacie szczepienia oraz zostały przeprowadzone na licznej populacji.

We wszystkich włączonych do niniejszej analizy badaniach szczepionka Infanrix hexa była podawana w ramach szczepienia pierwotnego (3 dawki) i/lub w ramach szczepienia uzupełniającego (1 dawka). Biorąc pod uwagę powyższe informacje możemy stwierdzić, iż schemat szczepienia jest zgodny z przyjętymi kryteriami schematu PICO(S) oraz zgodny z ChPL dla ocenianej interwencji.

W badaniu *Prymula 2018* oceniana szczepionka podawana była w koadministracji z innymi szczepionkami przeciwko rotawirusom, pneumokokom. Informacje zawarte w ChPL, dopuszczają możliwość jednoczesnego podawania Infanrix hexa z ww. szczepionkami, zatem zastosowany schemat szczepienia ww. badaniach klinicznych jest prawidłowy.

Okres obserwacji zastosowany w badaniach włączonych do analizy głównej, czyli 1 miesiąc od podania cyklu szczepienia pierwotnego lub uzupełniającego wydaje się być słuszny i wystarczający do przedstawienia immunogenności. Ponadto, należy podkreślić, iż w opracowaniu *Heininger 2007* analizowano długotrwałe utrzymywanie się przeciwciał u dzieci wieku 4-6 lat po szczepieniu uzupełniającym.

Do wyboru odpowiednich punktów końcowych posłużono się dokumentami EMA, zidentyfikowanymi przeglądami systematycznymi, a także wynikami badań, które zostały włączone do analizy. Za adekwatne punkty końcowe uznano: seroprotekcję czyli odsetek dzieci, u których wytworzono ochronny poziom przeciwciał, serokonwersję czyli co najmniej 4-krotny wzrost miana przeciwciał (dotyczy antygenów krztuśca), średnią

geometryczną stężenia (GMC) lub miana (GMT) swoistych przeciwciał w surowicy, zgony, utraty pacjentów z badania, niepożądane odczyny poszczepienne (miejscowe, ogólne) w tym NOP spodziewane i niespodziewane.

Na podstawie oceny jakości danych według zaleceń GRADE stwierdzono, iż punkty końcowe oceniane w analizie mają wagę krytyczną, ponieważ wpływają na istotne klinicznie wyniki, niezbędne do wnioskowania na temat skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa. Jakość wyników badań randomizowanych oceniono jako wysoką, poza danymi zbiorczymi (*pooled data*) z badania *Becerra Aquino 2012*, wynikami wyłącznie dla jednej grupy (*Zepp 2004*), brakiem wystarczających danych umożliwiającymi statystyczną agregację danych (*Zepp 2004*), przedstawieniem wyników jako odsetek przypadków (*Aristegui 2003*) (jakość średnia).

Do analizy efektywności eksperymentalnej szczepionki Infanrix hexa włączono randomizowane badania kliniczne przeprowadzone w schemacie grup równoległych, które według klasyfikacji doniesień naukowych zgodnej z AOTMiT charakteryzuje się najwyższym poziomem wiarygodności (typ IIA, czyli poprawnie zaprojektowana próba kliniczna z randomizacją), które uzyskały od 1 do 4 punktów w skali JADAD, co oznacza, iż charakteryzowały się one niską i umiarkowaną wiarygodnością. Obniżona punktacja wynikała z braku zastosowania podwójnego zaślepienia. Przy czym należy podkreślić, iż analizowane punkty końcowe (seroprotekcja/serokonwersja) są oceniane w sposób obiektywny, zatem brak zaślepienia próby nie będzie wpływał na niedoszacowanie/przeszacowanie uzyskanych wyników.

Przeprowadzona analiza porównawcza wskazuje na przewagę szczepionki Infanrix hexa nad szczepionką Infanrix-IPV/Hib w zakresie uzyskania wyższej seroprotekcji dla anty-PT (100% vs 90,3%) po cyklu szczepienia pierwotnego (*Aristegui 2003*), wyższej seroprotekcji dla anty-HBs (≥ 10 mIU/ml; 96,7% vs 88,9%) i wyższej odpowiedzi na szczepienie dla antygeny krztuśca (anty-PT; 99,7% vs 98,9%) po 7-12 msc od momentu podania szczepienia pierwotnego (*Zepp 2004*, publikacja *Heininger 2007*).

Przeprowadzona analiza pośrednia dla porównania Infanrix hexa vs Pentaxim wykazała wyższą immunogenność szczepionki Infanrix hexa nad szczepionką Pentaxim + HBV w ocenie wskaźnika seroprotekcji dla antygeny toksoidu błonicy z poziomem przeciwciał $\geq 0,01$ IU/ml. Należy jednak pamiętać o ograniczonej wiarygodności powyższych wyników. Natomiast obie szczepionki charakteryzują się podobnym profilem bezpieczeństwa.

Wyniki dotyczące analizy porównawczej immunogenności i bezpieczeństwa stosowania szczepionek Infanrix hexa i Hexacima wykazały istotnie wyższe wskaźniki seroprotekcji w odniesieniu do antygenów: HBs (≥ 100 mIU/ml; 99,2% vs 92,0%) błonicy ($\geq 0,1$ IU/ml; 99,2% vs 96,4%) oraz tężca ($\geq 0,1$ IU/ml; 85,7% vs 75,6%) w grupie ocenianej interwencji w porównaniu do grupy kontrolnej po cyklu szczepienia pierwotnego. Zbliżone wyniki dotyczące wskaźnika seroprotekcji w odniesieniu do antygeny: HBs (≥ 100 mIU/ml; 90,7% vs 71,9%) uzyskano w badaniu *Prymula 2018*, gdzie Infanrix hexa podawany był w koadministracji z innymi szczepionkami (tj. przeciwko rotawirusom oraz pneumokokom).

Wartym podkreślenia jest fakt, że w długoterminowym okresie obserwacji (*Zepp 2004*, publikacja *Heininger 2007*) czyli 3,5-4 lat od momentu szczepienia uzupełniającego ochronny poziom przeciwciał po podaniu Infanrix hexa był wysoki wynosił od $\geq 77,5\%$ (dla PRP- $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$) do 100% dla polio typu 3.

Profil bezpieczeństwa szczepionki Infanrix hexa oceniono jako korzystny i zbliżony do profilu bezpieczeństwa szczepionek wysokoskojarzonych 5w1 oraz 6w1 dostępnych w Polsce. Należy również podkreślić, iż większość odnotowywanych NOP miała charakter łagodny i przemijający.

Szczepionka Infanrix hexa również u dzieci przedwcześnie urodzonych i/lub o niskiej masie urodzeniowej wykazała wysoką seroprotekcję niezależnie od analizowanych antygenów szczepionki, a analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że szczepionka była dobrze tolerowana, a częstość występowania ciężkich NOP była niska. Należy dodatkowo zauważyć, iż zgodnie z ChPL produktu leczniczego Infanrix hexa oraz zidentyfikowanymi badaniami oceniana interwencja ma udowodnioną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa u noworodków

urodzonych przedwcześnie, po co najmniej 24. tyg. ciąży. Natomiast szczepionkę Hexacima (zgodnie z ChPL¹²) można stosować dopiero u noworodków urodzonych po co najmniej 28. tyg. ciąży.

Przedstawione dowody naukowe dot. skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa szczepionki *Infanrix hexa* podawanej w koadministracji ze szczepionkami przeciwko pneumokokom, rotawirusom oraz meningokokom świadczą, że oceniana interwencja cechuje się zbliżoną skutecznością i profilem bezpieczeństwa jak ta obserwowana w ramach prowadzonych badań eksperymentalnych dotyczących podawania szczepionki *Infanrix hexa* bez koadministracji z innymi szczepionkami. Zatem możemy stwierdzić, iż szczepionka *Infanrix hexa* może być podawana razem z innymi szczepionkami bez wpływu na odpowiedź immunologiczną. Dodatkowo stosowanie koadministracji tych szczepień może wpływać pozytywnie na wskaźnik compliance. W badaniu *Huu 2013*, gdzie szczepionka *Infanrix hexa* podawano w koadministracji ze szczepionką PCV10 wyniósł blisko 100% po cyklu szczepień pierwotnych.

Również w opracowaniu *Baldo 2014* [5] wskazuje się na duże doświadczenie kliniczne stosowania szczepionki *Infanrix hexa* jednocześnie z rutynowo zalecanymi szczepionkami (PCV, rotawirusy, meningokoki, MMR). Wykazano, że odpowiedź immunologiczna na antygeny zawarte w szczepionce *Infanrix hexa* jest podobna w obu przypadkach – gdy szczepionka podawana jest oddzielnie oraz gdy podawana jest jednocześnie ze szczepionką PCV7 lub PCV13 czy ze szczepionką przeciwko meningokokom.

W Polsce 1. dawka szczepienia przeciwko WZW typu B podawana jest w pierwszych 24 h życia dziecka. Polscy eksperci w zakresie immunizacji wskazują jednak, że pod pewnymi warunkami, możliwa byłaby rezygnacja ze szczepienia w 1. dobie życia [97]. Należy zauważyć, że Polska jest jednym z nielicznych państw, gdzie szczepionka przeciwko WZW typu B jest podawana w całej populacji noworodków. Profesor Jacek Wysoki – były przewodniczący Polskiego Towarzystwa Wakcynologii – uważa, że opóźnienie szczepienia przeciwko WZW B w grupie dzieci urodzonych przez kobiety z ujemnym wynikiem testu HBs jest bezpieczne [97]. Profesor zaznacza również, że opóźnienie szczepienia przeciwko WZW B u dzieci urodzonych przez kobiety z ujemnym wynikiem testu HBs byłoby istotne w kontekście wprowadzenia szczepionek 6w1, które zapobiegają również WZW B. Takie działanie zdaniem eksperta pozwoliłoby na znaczne uproszczenie kalendarza szczepień [97]. W badaniu *Pichichero 2002* [64] (nie włączone do niniejszej analizy ze względu na nieadekwatną interwencję) porównano trzy cykle szczepienia pierwotnego szczepionką *Infanrix hexa* w połączeniu z dawką szczepienia HBV w pierwszej dobie ze szczepionką *Infanrix hexa* (bez szczepienia HBV w pierwszej dobie). Wykazano, że osiągnięto podobną skuteczność (wskaźnik seroprotekcji i średniej geometrycznej dla antygeny HBs). Miesiąc po podaniu ostatniej dawki *Infanrix hexa* poziom przeciwciał dla antygeny HBs ≥ 10 mIU/mL został osiągnięty u wszystkich dzieci w obu analizowanych grupach.

Stosowanie szczepionek wysokoskojarzonych niesie za sobą bardzo wiele zalet. Po pierwsze zredukowana jest liczba podawanych zastrzyków, co wiąże się jednocześnie ze zmniejszeniem liczby wizyt szpitalnych. Zmniejszenie liczby wizyt szpitalnych oraz redukcja liczby iniekcji pozwala na zmniejszenie bólu i stresu wśród niemowląt i ich rodziców [81].

Ponadto, wykorzystanie szczepionek wysokoskojarzonych pozwala na uodpornienie przeciwko wielu chorobom jednocześnie [49]. Niewątpliwą zaletą szczepionek wysokoskojarzonych jest również wykorzystanie antygenów bezkomórkowego krztuśca. Szczepionka *Infanrix hexa* należy do szczepionek bezkomórkowych, które są bezpieczniejsze, rzadziej wywołują miejscowe i ogólne działania niepożądane [23].

Wykorzystanie szczepionek wysokoskojarzonych wpływa również na poziom wyszczepialności [23], usprawnia administrację szczepień oraz wpływa na zmniejszenie kosztów związanych z podawaniem szczepień

¹² Charakterystyka produktu leczniczego Hexacima [data ostatniego dostępu: 10.03.2021]

(zmniejszenie liczby wizyt oraz zmniejszenie przestrzeni administracyjnej punktu szczepień związanej z przechowywaniem szczepionek).

Podsumowując, zastosowanie szczepionki *Infanrix hexa* zarówno w szczepieniu pierwotnym jak i uzupełniającym skutkuje uzyskaniem wysokiej odpowiedzi immunologicznej w odniesieniu do krztuśca, błonicy, tężca, wirusowego zapalenia wątroby typu B, poliomyelitis i inwazyjnych zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ B. Szczepionka jest dobrze tolerowana, wiąże się z typowymi niepożądanymi odczynami poszczepiennymi (tj. miejscowymi i ogólnymi), głównie o łagodnym i umiarkowanym stopniu nasileniu.

Zgodnie z zagranicznymi kalendarzami immunizacji w przypadku szczepienia przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW B, polio i Hib, standard stanowi podawanie szczepionek wysokoskojarzonych, w tym także ocenianej *Infanrix hexa* [54, 56, 57, 70, 74].

Jak wynika z dostępnych danych wielu rodziców decyduje się na zaszczepienie dziecka płatną szczepionką wysokoskojarzoną na własny koszt, głównie po to by zaoszczędzić bólu oraz stresu dziecku [7]. Dodatkowym argumentem za stosowaniem szczepionki *Infanrix hexa* jest jej skład, gdyż zawiera bezkomórkowy komponent krztuśca. Szczepionki bezkomórkowe rzadziej wywołują miejscowe i ogólne objawy niepożądane, przez co ich stosowanie jest bezpieczniejsze dla dzieci [98]. Ponadto, zawiera identyczną komponentę HBV co szczepionka *Engerix B*, która ma udowodnioną skuteczność i długotrwałą pamięć immunologiczną [5, 23]. Oceniana interwencja ma również potwierdzone długotrwałe utrzymywanie się przeciwciał oraz pamięć immunologiczną wobec WZW B u dzieci w wieku od 4 do 15 lat [13]:

- W odniesieniu do WZW B, stężenia przeciwciał wskazujące na ochronną odpowiedź immunologiczną (≥ 10 mIU/ml) po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego i dawce uzupełniającej, utrzymywały się u $\geq 85\%$ badanych w wieku 4-5 lat, u $\geq 72\%$ badanych w wieku 7-8 lat, u $\geq 60\%$ badanych w wieku 12-13 lat oraz u 53,7% badanych w wieku 14-15 lat.
- Potwierdzono istnienie pamięci immunologicznej wobec WZW B u dzieci w wieku od 4 do 15 lat. Dzieci te otrzymały szczepionkę *Infanrix hexa* jako szczepienie pierwotne i dawkę uzupełniającą w okresie niemowlęcym. Po podaniu dodatkowej dawki monowalentnej szczepionki przeciw WZW typu B, u co najmniej 93% badanych obserwowano ochronną odpowiedź immunologiczną.

Należy dodatkowo zauważyć, że zgodnie z rejestracją (ChPL) *Infanrix hexa* ma potwierdzony profil bezpieczeństwa i skuteczność u dzieci do 36 miesięcy życia [13]. Stwarza to większą szansę na zakończenie podstawowego schematu szczepienia nawet u dzieci z opóźnieniami w realizacji szczepień, co zdarza się częściej zwłaszcza w aktualnej sytuacji epidemiologicznej (pandemia COVID-19).

20. ZAŁĄCZNIKI

20.1. Strategie wyszukiwania (pierwotna wersja analizy)

Tabela 238 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 03.04.2019 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Hexavalent Vaccine	251
#2	"diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine" [Supplementary Concept]	56
#3	DTaP-IPV-Hib-HBV conjugate vaccine	56
#4	Infanrix hexa	93
#5	Infanrix Hexa Vaccination	78
#6	DTaP-IPV-Hib-HepB	5
#7	DTPa-HBV-IPV/Hib	66
#8	DTPa3-HBV-IPV/Hib	2
#9	DTPa-HBV-IPV+Hib	68
#10	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	136
#11	"DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine" [Supplementary Concept]	3
#12	Hexacima	10
#13	Hexyon	11
#14	Hexxim	16
#15	(DTaP-IPV//PRP~T and Hepatitis B vaccine)	24
#16	DTaP-IPV-Hib-HBV vaccine	56
#17	DTwP-HepB-Hib-IPV vaccine	1
#18	DTaP2-IPV-Hep-B-PRP-T	0
#19	DTaP-IPV-Hep-B-PRP-T	8
#20	DTaP-IPV-Hep-PRP-T	0
#21	DTaP-IPV-Hep B-PRP~T combined vaccine	8
#22	DTaP-IPV-HB-PRP-T	13
#23	DTaP-IPV-HB-PRP~T vaccine	10
#24	DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine	10
#25	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	85
#26	Vaxelis	3

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#27	"Vaxelis" [Supplementary Concept]	1
#28	V419	3
#29	PR5i	0
#30	DTaP5-HB-IPV-Hib Vaccine	4
#31	DTaP5-HB-IPV-Hib	4
#32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	7
#33	Hepatitis B Vaccines	9153
#34	"Hepatitis B Vaccines"[Mesh]	8926
#35	"Haemophilus Vaccines"[Mesh]	5062
#36	Haemophilus Vaccines	2900
#37	"Vaccines, Combined"[Mesh]	15906
#38	Vaccines, Combined	7320
#39	"Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine"[Mesh]	5426
#40	Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine	2793
#41	"Poliovirus Vaccine, Inactivated"[Mesh]	3293
#42	Poliovirus Vaccine, Inactivated	2839
#43	(#33 OR #34) AND (#35 OR #36) AND (#37 OR #38) AND (#39 OR #40) AND (#41 OR #42)	209
#44	#1 OR #10 OR #25 OR #32 OR #43	400
#45	Infanrix IPV+Hib	132
#46	Infanrix IPV/Hib	90
#47	DTaP-IPV-Hib	88
#48	DTaP-IPV/Hib	27
#49	DTaP-IPV/Hib Vaccine	27
#50	Infanrix-IPV+Hib	6
#51	#45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	176
#52	Pentaxim	50
#53	Pentavac	36
#54	"Pentavac" [Supplementary Concept]	24
#55	DTaP-IPV//PRP-T Vaccine	45
#56	DTaP-IPV//PRP-T	45

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#57	Pentacel	29
#58	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	108
#59	Pediacel	48
#60	"diphtheria-tetanus-five component acellular pertussis-inactivated poliomyelitis -Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine" [Supplementary Concept]	37
#61	DTaP(5)-IPV-Hib vaccine	60
#62	DTaP-IPV-Hib conjugate vaccine	39
#63	#59 OR #60 OR #61 OR #62	90
#64	(#35 OR #36) AND (#37 OR #38) AND (#39 OR #40) AND (#41 OR #42)	399
#65	#51 OR #58 OR #63 OR #64	477
#66	#44 OR #65	624

Tabela 239 Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 03.04.2019 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Hexavalent Vaccine	105
#2	diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine	4
#3	DTaP-IPV-Hib-HBV conjugate vaccine	5
#4	Infanrix hexa	111
#5	Infanrix Hexa Vaccination	110
#6	DTaP-IPV-Hib-HepB	4
#7	DTPa-HBV-IPV-Hib	97
#8	DTPa3-HBV-IPV-Hib	0
#9	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	165
#10	DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine	16
#11	Hexacima	1
#12	Hexyon	2
#13	Hexaxim	8
#14	DTaP-IPV-PRP-T	11
#15	DTaP-IPV-Hib-HBV vaccine	7
#16	DTwP-HepB-Hib-IPV vaccine	4
#17	DTaP2-IPV-Hep-B-PRP-T	0

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#18	DTaP-IPV-Hep-B-PRP-T	20
#19	DTaP-IPV-Hep-PRP-T	0
#20	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine	18
#21	DTaP-IPV-HB-PRP-T	16
#22	DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine	16
#23	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	12
#24	Vaxelis	0
#25	V419	8
#26	PR5i	3
#27	DTaP5-HB-IPV-Hib Vaccine	0
#28	DTaP5-HB-IPV-Hib	3
#29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	8
#30	Hepatitis B Vaccines	2823
#31	"Hepatitis B Vaccines"[Mesh]	864
#32	Haemophilus Vaccines	1145
#33	"Haemophilus Vaccines"[Mesh]	462
#34	Vaccines, Combined	4588
#35	"Vaccines, Combined"[Mesh]	950
#36	Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine	721
#37	"Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine"[Mesh]	510
#38	Poliovirus Vaccine, Inactivated	505
#39	"Poliovirus Vaccine, Inactivated"[Mesh]	291
#40	(#30 OR #31) AND (#32 OR #33) OR (#34 OR #35) AND (#36 OR #37) AND (#38 OR #39)	90
#41	#1 OR #9 OR #23 OR #29 OR #40	265
#42	Infanrix IPV-Hib	85
#43	DTaP-IPV-Hib	58
#44	DTaP-IPV-Hib Vaccine	58
#45	Infanrix-IPV-Hib	24
#46	#42 OR #43 OR #44 OR #45	88
#47	Pentaxim	17

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#48	Pentavac	21
#49	DTaP-IPV-PRP-T Vaccine	11
#50	DTaP-IPV-PRP-T	11
#51	Pentacel	17
#52	#47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	55
#53	Pediacel	33
#54	diphtheria-tetanus-five component acellular pertussis-inactivated poliomyelitis-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine	1
#55	DTaP5-IPV-Hib vaccine	0
#56	DTaP-IPV-Hib conjugate vaccine	42
#57	#53 OR #54 OR #55 OR #56	35
#58	(#32 OR #33) OR (#34 OR #35) AND (#36 OR #37) AND (#38 OR #39)	139
#59	#46 OR #52 OR #57 OR #58	257
#60	#41 OR #59	377

Tabela 240 Embase (data ostatniego wyszukiwania 03.04.2019 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Hexavalent Vaccine	336
#2	"diphtheria pertussis poliomyelitis tetanus Haemophilus influenzae type b hepatitis B vaccine" [Emtree]	513
#3	DTaP-IPV-Hib-HBV conjugate vaccine	3
#4	Infanrix hexa	535
#5	Infanrix Hexa Vaccination	235
#6	DTaP-IPV-Hib-HepB	11
#7	DTPa-HBV-IPV/Hib	0
#8	DTPa3-HBV-IPV/Hib	0
#9	DTPa-HBV-IPV+Hib	71
#10	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	571
#11	"DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine" [Emtree]	11
#12	Hexacima	514
#13	Hexyon	514
#14	Hexaxim	516
#15	(DTaP-IPV//PRP-T and Hepatitis B vaccine)	0
#16	DTaP-IPV-Hib-HBV vaccine	11
#17	DTwP-HepB-Hib-IPV vaccine	1

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#18	DTaP2-IPV-Hep-B-PRP-T	0
#19	DTaP-IPV-Hep-B-PRP-T	9
#20	DTaP-IPV-Hep-PRP-T	0
#21	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine	0
#22	DTaP-IPV-HB-PRP-T	11
#23	DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine	0
#24	DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine	11
#25	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	531
#26	Vaxelis	513
#27	"Vaxelis" [Emtree]	513
#28	DTaP5-HB-IPV-Hib Vaccine	5
#29	DTaP5-HB-IPV-Hib	5
#30	PR5i	0
#31	V419	10
#32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	522
#33	Hepatitis B Vaccines	36070
#34	"Hepatitis B Vaccines"[Emtree]	4994
#35	"Haemophilus Vaccines"[Emtree]	880
#36	Haemophilus Vaccines	880
#37	"Vaccines, Combined"[Emtree]	326461
#38	Vaccines, Combined	325259
#39	"Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine"[Emtree]	7991
#40	Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine	8424
#41	"Poliovirus Vaccine, Inactivated"[Emtree]	13075
#42	Poliovirus Vaccine, Inactivated	8933
#43	(#33 OR #34) AND (#35 OR #36) AND (#37 OR #38) AND (#39 OR #40) AND (#41 OR #42)	68
#44	#1 OR #10 OR #25 OR #32 OR #43	806
#45	Infanrix IPV+Hib	517
#46	Infanrix IPV/Hib	0
#47	DTaP-IPV-Hib	112
#48	DTaP-IPV/Hib	0
#49	DTaP-IPV/Hib Vaccine	0
#50	Infanrix - IPV + Hib	408
#51	#45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	566
#52	Pentaxim	406
#53	Pentavac	408

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#54	"Pentavac"[Emtree]	379
#55	DTaP-IPV//PRP-T Vaccine	0
#56	DTaP-IPV//PRP-T	0
#57	pentacel	410
#58	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	426
#59	pediacel	409
#60	"diphtheria pertussis tetanus Haemophilus influenzae type b hepatitis B vaccine" [Emtree]	399
#61	DTaP(5)-IPV-Hib vaccine	3
#62	DTaP-IPV-Hib conjugate vaccine	46
#63	#59 OR #60 OR #61 OR #62	434
#64	(#35 OR #36) AND (#37 OR #38) AND (#39 OR #40) AND (#41 OR #42)	110
#65	#51 OR #58 OR #63 OR #64	683
#66	#44 OR #65	1 235

Tabela 241 *ClinicalTrials.gov* (data ostatniego wyszukiwania 01.04.2019 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	DTPa-HBV-IPV/Hib	47
#2	Infanrix hexa	88
#3	DTPa-HBV-IPV/Hib OR Infanrix hexa	98

Tabela 242 *EU Clinical Trials Register* (data ostatniego wyszukiwania 01.04.2019 r.)

Lp	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	DTPa-HBV-IPV/Hib	52
#2	Infanrix hexa	92
#3	„DTPa-HBV-IPV/Hib” OR „Infanrix hexa”	96

20.2. Strategie wyszukiwania (aktualizacja analizy)

Tabela 243 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	Hexavalent Vaccine	297
#2	"diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine" [Supplementary Concept]	62
#3	DTaP-IPV-Hib-HBV conjugate vaccine	62
#4	Infanrix hexa	115
#5	Infanrix Hexa Vaccination	115
#6	DTaP-IPV-Hib-HepB	10
#7	DTPa-HBV-IPV/Hib	71
#8	DTPa3-HBV-IPV/Hib	2
#9	DTPa-HBV-IPV+Hib	71
#10	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	160
#11	"DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine" [Supplementary Concept]	8
#12	Hexacima	13
#13	Hexyon	16
#14	Hexaxim	21
#15	(DTaP-IPV//PRP-T and Hepatitis B vaccine)	28
#16	DTaP-IPV-Hib-HBV vaccine	63
#17	DTwP-HepB-Hib-IPV vaccine	1
#18	DTaP2-IPV-Hep-B-PRP-T	0
#19	DTaP-IPV-Hep-B-PRP-T	8
#20	DTaP-IPV-Hep-PRP-T	0
#21	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine	3
#22	DTaP-IPV-HB-PRP-T	13
#23	DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine	13
#24	DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine	13
#25	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	100
#26	Vaxelis	2
#27	"Vaxelis" [Supplementary Concept]	3
#28	V419	0
#29	PRSi	6
#30	DTaP5-HB-IPV-Hib Vaccine	6
#31	DTaP5-HB-IPV-Hib	6
#32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	12
#33	Hepatitis B Vaccines	9,594

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#34	"Hepatitis B Vaccines"[Mesh]	9,356
#35	"Haemophilus Vaccines"[Mesh]	2,992
#36	Haemophilus Vaccines	5,331
#37	"Vaccines, Combined"[Mesh]	7,773
#38	Vaccines, Combined	17,407
#39	"Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine"[Mesh]	2,899
#40	Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine	5,768
#41	"Poliovirus Vaccine, Inactivated"[Mesh]	2,963
#42	Poliovirus Vaccine, Inactivated	3,426
#43	(#33 OR #34) AND (#35 OR #36) AND (#37 OR #38) AND (#39 OR #40) AND (#41 OR #42)	227
#44	#1 OR #10 OR #25 OR #32 OR #43	457
#45	Infanrix IPV+Hib	206
#46	Infanrix IPV/Hib	206
#47	DTaP-IPV-Hib	100
#48	DTaP-IPV/Hib	100
#49	DTaP-IPV/Hib Vaccine	99
#50	Infanrix-IPV+Hib	10
#51	#45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	231
#52	Pentaxim	56
#53	Pentavac	41
#54	"Pentavac" [Supplementary Concept]	26
#55	DTaP-IPV//PRP-T Vaccine	49
#56	DTaP-IPV//PRP-T	49
#57	Pentacel	33
#58	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	121
#59	Pediacel	52
#60	"diphtheria-tetanus-five component acellular pertussis-inactivated poliomyelitis - Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine" [Supplementary Concept]	40
#61	DTaP(5)-IPV-Hib vaccine	40
#62	DTaP-IPV-Hib conjugate vaccine	42
#63	#59 OR #60 OR #61 OR #62	54
#64	(#35 OR #36) AND (#37 OR #38) AND (#39 OR #40) AND (#41 OR #42)	427
#65	#51 OR #58 OR #63 OR #64	530
#66	#44 OR #65	708
#67	#66 AND Filters: from 2019/4/1 - 3000/12/12	78

Data ostatniego wyszukiwania: 11.12.2020 r.

Tabela 244 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	(Hexavalent Vaccine):ti,ab,kw	113
#2	(diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine):ti,ab,kw	4
#3	(DTaP-IPV-Hib-HBV conjugate vaccine):ti,ab,kw	3
#4	(Infanrix hexa):ti,ab,kw	135
#5	(Infanrix Hexa Vaccination):ti,ab,kw	133
#6	(DTaP-IPV-Hib-HepB):ti,ab,kw	9
#7	(DTPa-HBV-IPV-Hib):ti,ab,kw	104
#8	("DTPa3-HBV-IPV-Hib"):ti,ab,kw	0
#9	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	202
#10	(DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine):ti,ab,kw	21
#11	(Hexacima):ti,ab,kw	1
#12	(Hexyon):ti,ab,kw	3
#13	(Hexaxim):ti,ab,kw	8
#14	(DTaP-IPV-PRP-T):ti,ab,kw	12
#15	(DTaP-IPV-Hib-HBV vaccine):ti,ab,kw	6
#16	(DTwP-HepB-Hib-IPV vaccine):ti,ab,kw	7
#17	(DTaP2-IPV-Hep-B-PRP-T):ti,ab,kw	0
#18	(DTaP-IPV-Hep-B-PRP-T):ti,ab,kw	20
#19	(DTaP-IPV-Hep-PRP-T):ti,ab,kw	0
#20	(DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine):ti,ab,kw	19
#21	(DTaP-IPV-HB-PRP-T):ti,ab,kw	21
#22	(DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine):ti,ab,kw	21
#23	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	62
#24	(Vaxelis):ti,ab,kw	99
#25	(V419):ti,ab,kw	12
#26	(PR5i):ti,ab,kw	6
#27	("DTaP5-HB-IPV-Hib Vaccine"):ti,ab,kw	1
#28	(DTaP5-HB-IPV-Hib):ti,ab,kw	4
#29	#24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	115
#30	(Hepatitis B Vaccines):ti,ab,kw	2823
#31	MeSH descriptor: [Hepatitis B Vaccines] explode all trees	864
#32	(Haemophilus Vaccines):ti,ab,kw	1145
#33	MeSH descriptor: [Haemophilus Vaccines] explode all trees	462
#34	(Vaccines, Combined):ti,ab,kw	4588
#35	MeSH descriptor: [Vaccines, Combined] explode all trees	950

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#36	(Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine):ti,ab,kw	721
#37	MeSH descriptor: [Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine] explode alltrees	510
#38	(Poliovirus Vaccine, Inactivated):ti,ab,kw	505
#39	MeSH descriptor: [Poliovirus Vaccine, Inactivated] explode all trees	291
#40	(#30 OR #31) AND (#32 OR #33) OR (#34 OR #35) AND (#36 OR #37) AND (#38 OR #39)	95
#41	#1 OR #9 OR #23 OR #29 OR #40	422
#42	(Infanrix IPV-Hib):ti,ab,kw	87
#43	(DTaP-IPV-Hib):ti,ab,kw	63
#44	(DTaP-IPV-Hib Vaccine):ti,ab,kw	63
#45	(Infanrix-IPV-Hib):ti,ab,kw	26
#46	#42 OR #43 OR #44 OR #45	140
#47	(Pentaxim):ti,ab,kw	18
#48	(Pentavac):ti,ab,kw	24
#49	(DTaP-IPV-PRP-T Vaccine):ti,ab,kw	12
#50	(DTaP-IPV-PRP-T):ti,ab,kw	12
#51	(Pentacel):ti,ab,kw	19
#52	#47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51	67
#53	(Pediaxel):ti,ab,kw	37
#54	(diphtheria-tetanus-five component acellular pertussis-inactivated poliomyelitis-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine):ti,ab,kw	1
#55	("DTaP5-IPV-Hib vaccine"):ti,ab,kw	1
#56	(DTaP-IPV-Hib conjugate vaccine):ti,ab,kw	42
#57	#53 OR #54 OR #55 OR #56	75
#58	(#32 OR #33) OR (#34 OR #35) AND (#36 OR #37) AND (#38 OR #39)	144
#59	#46 OR #52 OR #57 OR #58	311
#60	#41 OR #59	561
#61	#60 with Cochrane Library publication date from Apr 2019 to present	88

Data ostatniego wyszukiwania: 11.12.2020 r.

Tabela 245 Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne)

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#1	Hexavalent Vaccine	396
#2	'diphtheria pertussis poliomyelitis tetanus Haemophilus influenzae type b hepatitis B vaccine'/exp	573
#3	DTaP-IPV-Hib-HBV conjugate vaccine	3
#4	'Infanrix hexa'	298
#5	Infanrix Hexa Vaccination	255
#6	'DTaP-IPV-Hib-HepB'	16

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#7	'DTPa-HBV-IPV/Hib'	81
#8	'DTPa3-HBV-IPV/Hib'	2
#9	'DTPa-HBV-IPV+Hib'	81
#10	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	639
#11	'DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine'	10
#12	'Hexacima'/exp	573
#13	'Hexyon'/exp	573
#14	'Hexaxim'/exp	573
#15	(DTaP-IPV//PRP-T and Hepatitis B vaccine)	0
#16	DTaP-IPV-Hib-HBV vaccine	10
#17	DTwP-HepB-Hib-IPV vaccine	1
#18	'DTaP2-IPV-Hep-B-PRP-T'	0
#19	'DTaP-IPV-Hep-B-PRP-T'	9
#20	'DTaP-IPV-Hep-PRP-T'	0
#21	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine	0
#22	'DTaP-IPV-HB-PRP-T'	15
#23	DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine	0
#24	DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccine	15
#25	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	589
#26	Vaxelis	573
#27	'Vaxelis'/exp	573
#28	DTaP5-HB-IPV-Hib Vaccine	7
#29	DTaP5-HB-IPV-Hib	7
#30	PR5i	0
#31	V419	19
#32	#26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	591
#33	'Hepatitis B Vaccines'/exp	37,106
#34	Hepatitis B Vaccines	12,581
#35	'Haemophilus Vaccines'/exp	891
#36	'Haemophilus Vaccines'	41
#37	'Vaccines, Combined'/exp	356,048
#38	Vaccines, Combined	7,175
#39	'Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine'/exp	8,527
#40	Diphtheria-Tetanus-Pertussis Vaccine	8,556
#41	'Poliovirus Vaccine, Inactivated'/exp	9,435
#42	Poliovirus Vaccine, Inactivated	9,944
#43	(#33 OR #34) AND (#35 OR #36) AND (#37 OR #38) AND (#39 OR #40) AND (#41 OR #42)	65

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
#44	#1 OR #10 OR #25 OR #32 OR #43	912
#45	Infanrix IPV+Hib	573
#46	Infanrix IPV/Hib	30
#47	'DTaP-IPV-Hib'	130
#48	'DTaP-IPV/Hib'	130
#49	'DTaP-IPV/Hib Vaccine'	39
#50	'Infanrix - IPV + Hib'/exp	445
#51	#45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50	629
#52	'Pentaxim'/exp	445
#53	Pentavac	457
#54	'Pentavac'/exp	445
#55	'DTaP-IPV//PRP-T Vaccine'	0
#56	'DTaP-IPV//PRP-T'	0
#57	'pentacel'/exp OR pentacel	459
#58	#52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57	471
#59	'Pediacef'/exp OR pediacef	455
#60	'diphtheria pertussis tetanus Haemophilus influenzae type b hepatitis B vaccine'/exp	253
#61	DTaP(5)-IPV-Hib vaccine	10
#62	DTaP-IPV-Hib conjugate vaccine	51
#63	#59 OR #60 OR #61 OR #62	716
#64	(#35 OR #36) AND (#37 OR #38) AND (#39 OR #40) AND (#41 OR #42)	102
#65	#51 OR #58 OR #63 OR #64	964
#66	#44 OR #65	1,591
#67	#66 AND [embase]/lim	1,475
#68	#67 AND [1-4-2019]/sd NOT [12-12-2020]/sd	209

Data ostatniego wyszukiwania: 11.12.2020 r.

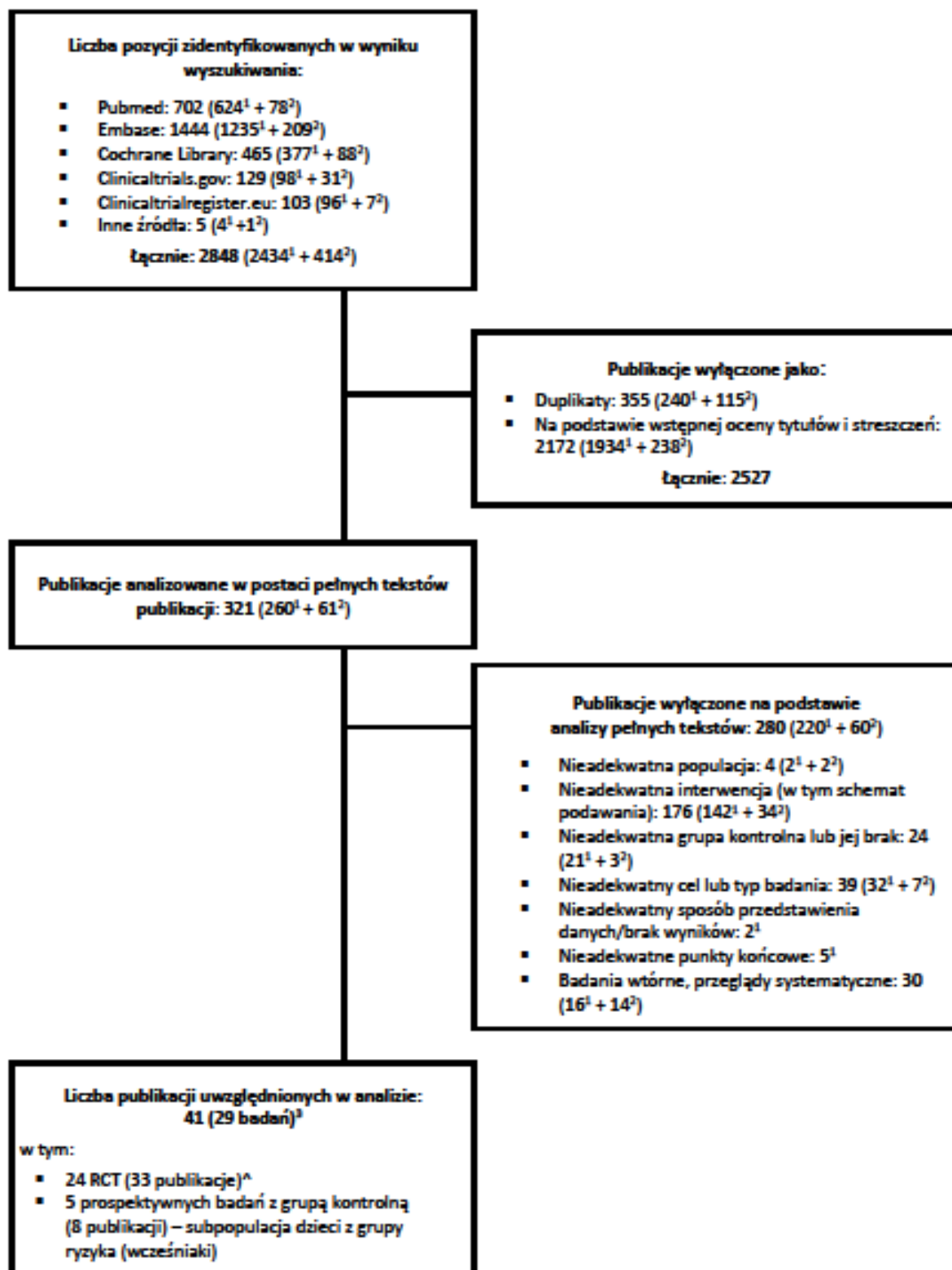
Tabela 246 Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – *Infanrix hexa*

Lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	DTPa-HBV-IPV/Hib OR <i>Infanrix hexa</i>	102
2.		#1 AND Last update posted on or after 04/01/2019	31
1.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/	„DTPa-HBV-IPV/Hib” OR „ <i>Infanrix hexa</i> ”	102
2.		#1 AND Select Date Range: 2019-04-01	7

Data ostatniego wyszukiwania: 14.12.2020 r.

20.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 50. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA)



¹ Wyniki wyszukiwania publikacji w ramach pierwotnej wersji raportu z 2019 r.; ² Wyniki wyszukiwania publikacji w ramach aktualizacji raportu w 2021 r.; ³ W ramach aktualizacji w 2021 r. do raportu włączono dodatkowo 1 badanie Rouers 2020 (wcześniaki)

⁴ Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/HIB+HBV: 3 RCT; Infanrix hexa vs Hexacima: 3 RCT; Pentaxim+HBV vs Hexacima (pośrednia): 2 RCT; Infanrix hexa podawany w koadministracji: 16 RCT

20.4. Charakterystyka nieopublikowanych badań klinicznych

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT00831753 EudraCT: 2011-004434-33; A3L17	Zakończone	RCT; faza 3; single-blind	263	<ul style="list-style-type: none"> DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (Hexaxim) Infanrix hexa 	1 msc	Wiek: 50-71 d.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna grupa kontrolna)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00831753 (Lanata C, Zambrano B, Ecker L, Amemiya I. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Vaccine at 2-4-6 Months of Age in Peru. <i>J Vaccines Vaccin</i> 2012, 3:1) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004434-33/results							
NCT00432042 EudraCT: 2006-004129-27; V221-035; X06-MMRV-302	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	955	<ul style="list-style-type: none"> ProQuad ProQuad + Infanrix hexa Infanrix hexa 	42 dni	Wiek: 12-23 m.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna grupa kontrolna)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00432042 Deichmann KA, Ferrera G, Tran C, Thomas S, Eymen C, Baudin M. Immunogenicity and safety of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (ProQuad®) administered concomitantly with a booster dose of a hexavalent vaccine in 12-23-month-old infants. <i>Vaccine</i> . 2015 May 11;33(20):2379-86. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-004129-27/results							
NCT02096263 117119	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	585	<ul style="list-style-type: none"> Infanrix hexa + Prevnar 13 + Rotarix / Infanrix + Hiberix Pediarix + ActHIB + Prevnar 13 + Rotarix / Infanrix + ActHIB Pentacel + Engerix + Prevnar 13 + Rotarix / Pentacel 	1 msc	Wiek: 6-12 t.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: Infanrix hexa w koadministracji
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02096263 Klein NP, Abu-Elyazeed R, Cheuvart B, Janssens W, Mesaros N. Immunogenicity and safety following primary and booster vaccination with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus and <i>Haemophilus influenzae</i> type b vaccine: a randomized trial in the United States. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2019;15(4):809-821. doi: 10.1080/21645515.2018.1549449. Epub 2019 Jan 4.							
NCT01353703 EudraCT: 2013-003427-10; 111157	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	224	<ul style="list-style-type: none"> Infanrix hexa (6, 10, 14 m.ż.) Infanrix hexa (2, 4, 6 m.ż.) 	1 msc	Wiek: 6-10 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak porównania z aktywnym komparatorem; brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01353703 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2013-003427-10/results							

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT00401531 EudraCT: 2011-004457-87; A3L12	Zakończone	RCT; faza 3; single-blind	412	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hexaxim (Hexaxim) + Prevnar 7 ▪ Infanrix hexa + Prevnar 7 	150 dni	Wiek: 50-71 d.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00401531 Kosalaraksa P, Thisyakorn U, Benjaponpitak S, Choekhaibulkit K, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B//PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants. <i>Int J Infect Dis.</i> 2011 Apr;15(4): e249-56. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004457-87/results							
NCT01444781 EudraCT: 2011-004428-36; A3L27; U1111-1112-8473	Zakończone	RCT; faza 3; single-blind	1106	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (Hexaxim) Hexaxim + Prevnar 7 ▪ Hexaxim + Infanrix hexa + Prevnar 7 ▪ (Infanrix hexa) Hexaxim + Prevnar 7 	140 dni od 1. dawki	Wiek: 12-24 m.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatny schemat terapeutyczny; brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01444781 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004428-36/results							
NCT01457547 217744/094	Zakończone	RCT; faza 4; single-blind	494	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infanrix hexa ▪ Hexavac 	10 m.ż.	Wiek: 8-15 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna grupa kontrolna)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01457547 Kilpi TM, Silfverdal SA, Nilsson L, Syrjänen R, Belloni C, Desole M, Triban C, Storsaeter J, Soila M, Jacquet JM. Immunogenicity and reactogenicity of two diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccines administered at 3, 5 and 11-12 months of age. <i>Hum Vaccin.</i> 2009 Jan-Feb;5(1):18-25. Van Der Meeren O, Kuriyakose S, Kolhe D, Hardt K. Immunogenicity of Infanrix™ hexa administered at 3, 5 and 11 months of age. <i>Vaccine.</i> 2012 Apr 5;30(17): 2710-4.							
NCT00508261 EudraCT: 2006-006680-23; 109835	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	793	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nimenrix + Infanrix hexa ▪ Nimenrix ▪ Infanrix hexa ▪ Meningitec 	1 msc	Wiek: 12-23 m.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00508261 Knuf M, Pantazi-Chatzikonstantinou A, Pfletschinger U, Tichmann-Schumann I, Maurer H, Maurer L, Fischbach T, Zinke H, Pankow-Culot H, Papaevangelou V, Bianco V, Van der Wielen M, Miller JM. An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix™ hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12-23-month-old children. <i>Vaccine.</i> 2011 Jun 6;29(25):4264-73. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-006680-23/results							

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT00258154 EudraCT: 2005-003508-12; V260-010; 2005_046	Zakończone	RCT; faza 3; double-blind	403	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Infanrix hexa</i> + RotaTeq ▪ <i>Infanrix hexa</i> + placebo 	42 dni	Wiek: 6-12 t.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00258154 Ciarlet M, He S, Lai S, Petrecz M, Yuan G, Liu GF, Mikviman E, Heaton PM, Panzer F, Rose T, Koller DY, Van Damme P, Schödel F. Concomitant use of the 3-dose oral pentavalent rotavirus vaccine with a 3-dose primary vaccination course of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio- <i>Haemophilus influenzae</i> type b vaccine: immunogenicity and reactogenicity. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2009 Mar;28(3):177-81. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003508-12/results			
NCT00355654 EudraCT: 2006-000898-30; A5119	Zakończone	RCT; faza 3; quadruple-blind	847	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Pediacel + Prevenar 7 + Engerix-B Kinder ▪ <i>Infanrix hexa</i> + Prevenar 7 	4 dni	Wiek: 11-18 m.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja)
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00355654 Berner R, Boisnard F, Thomas S, Mwawasi G, Reynolds D. Safety and immunogenicity of fully liquid DTaP ₅ -IPV-Hib pediatric combination vaccine (Pediacel [®]) compared to DTaP ₅ -HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix</i> [®] Hexa) when coadministered with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) as a booster at 11-18 months of age: a phase III, modified double-blind, randomized, controlled, multicenter study. <i>Vaccine.</i> 2012 Jul 27;30(35):5270-7. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000898-30/results			
NCT01153841 EudraCT: 2012-000162-38; 113151	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	300	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Synflorix + <i>Infanrix hexa</i> ▪ <i>Infanrix hexa</i> 	1 msc	Wiek: 6-12 t.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01153841 Huu TN, Toan NT, Tuan HM, Viet HL, Le Thanh Binh P, Yu TW, Shafi F, Habib A, Borys D. Safety and reactogenicity of primary vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine in Vietnamese infants: a randomised, controlled trial. <i>BMC Infect Dis.</i> 2013 Feb 21; 13:95. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000162-38/results			
NCT01177722 EudraCT: 2011-004449-42; A3L24; U1111-1111-5801	Zakończone	RCT; faza 3; quadruple-blind	1375	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hexaxim + Prevenar 7 + Rotarix ▪ <i>Infanrix hexa</i> + Prevenar 7 + Rotarix 	1 msc	Wiek: 55-65 d.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna grupa kontrolna)
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01177722 (Lopez P, Arguedas MA, Abdelnour VA, Consuelo-Miranda M, Feroldi E, Noriega F, Jordanov E, B Chir S, Zambrano B. A Randomized Controlled Study of a Fully Liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T Hexavalent Vaccine for Primary and Booster Vaccinations of Healthy Infants and Toddlers in Latin America. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2017; 36: e272-e282.) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004449-42/results			
NCT00294294 6106A1-500	Zakończone	RCT; faza 4; open-label	300	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevenar 7 + <i>Infanrix hexa</i> +/- paracetamol 	4 dni	Wiek: 56-112 d.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatny cel badania)
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00294294 Rose MA, Juergens C, Schmoele-Thoma B, Gruber WC, Baker S, Zielen S. An open-label randomized clinical trial of prophylactic paracetamol coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and hexavalent diphtheria toxoid, tetanus toxoid, 3-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus, and <i>Haemophilus influenzae</i> type b vaccine. <i>BMC Pediatr.</i> 2013 Jun 21; 13:98.			

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT00327184 EudraCT: 2005-005421-59; 106388; 106390	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	709	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hib-MenC + Infanrix penta ▪ NeisVac-C + Infanrix hexa 	1 msc	Wiek: 6-12 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00327184 Vesikari T, Forstén A, Desole MG, Ferrera G, Caubet M, Mesáros N, Boutriau D. A combined <i>Haemophilus influenzae</i> type B <i>Neisseria meningitidis</i> serogroup C tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic and well-tolerated when coadministered with diphtheria, tetanus, acellular pertussis hepatitis B-inactivated poliovirus at 3, 5 and 11 months of age: results of an open, randomized, controlled study. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2013 May;32(5):521-9. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-005421-59/results							
NCT00404651 EudraCT: 2011-004455-39; A3L11	Zakończone	RCT; 3 faza; single-blind	1189	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hexaxim (partia A, B, C) ▪ Infanrix hexa 	1 msc	Wiek: ≥2 m.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna grupa kontrolna oraz cel badania)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00404651 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-004455-39/results							
NCT00611559 110478	Zakończone	RCT; faza 4; quadruple-blind	283	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infanrix penta ▪ Infanrix hexa (2 formułacje) 	1 msc	Wiek: 18-23 m.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatny cel badania; brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00611559							
NCT00289796 210602-002; 105752	Zakończone	RCT; faza 2; double-blind	121	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infanrix hexa Uwaga: Przed schematem Infanrix hexa 3+1 zastosowano szczepienie Pa lub WZW B.	1 msc	Wiek: do 23 m.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00289796 Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, Siegrist CA, Zepp F. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. <i>J Pediatr.</i> 2008 May;152(5):655-60, 660.e1. Knuf M, Schmitt HJ, Jacquet JM, Collard A, Kieninger D, Meyer CU, Siegrist CA, Zepp F. Booster vaccination after neonatal priming with acellular pertussis vaccine. <i>J Pediatr.</i> 2010 Apr;156(4):675-8.							
NCT00376779 EudraCT: 2006-000554-46; 106786	Zakończone	RCT; faza 2; double-blind	450	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DSSITGDPa-HBV-IPV/Hib (2 formułacje) ▪ Infanrix hexa 	1 msc	Wiek: 8-12 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej; brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00376779 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000554-46/results							

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT00370318 EudraCT: 2006-000559-16; 107017	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	400	<ul style="list-style-type: none"> PCV10 + <i>Infanrix hexa</i> + Rotarix +/- paracetamol 	-	Wiek: 9-16 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatny cel badania)
							<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00370318 Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, Lommel P, Kaliskova E, Borys D, Schuerman L. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. <i>Lancet</i>. 2009 Oct 17;374(9698):1339-50. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000559-16/results</p>
NCT00390910 EudraCT: 2006-002898-47; 107737	Zakończone	non-RCT; faza 3; open-label	286	<ul style="list-style-type: none"> <i>Infanrix hexa</i> + PCV10 Uwaga: Analiza grup noworodków wg czasu trwania ciąży - 27-30 tyg., 31-36 tyg., > 36 tyg.	1 msc	Wiek: 8-16 t.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: <i>Infanrix hexa</i> w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie
							<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00390910 Omeñaca F, Merino JM, Tejedor JC, Constantopoulos A, Papaevangelou V, Kafetzis D, Tsirka A, Athanassiadou F, Anagnostakou M, François N, Borys D, Schuerman L. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Pediatrics</i>. 2011 Aug;128(2): e290-8. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-002898-47/results</p>
NCT01204658 EudraCT: 2010-019730-27; 113994	Zakończone	RCT; faza 2; double-blind	576	<ul style="list-style-type: none"> 10PP-LD + <i>Infanrix hexa</i> 10PP-HD + <i>Infanrix hexa</i> Synflorix + <i>Infanrix hexa</i> Prevnar 13 + <i>Infanrix hexa</i> 	11 m.ż.	Wiek: 6-14 t.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji
							<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01204658 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019730-27/results Prymula R, Szenborn L, Silfverdal SA, Wysocki J, Albrecht P, Traskine M, Gardev A, Song Y, Borys D. Safety, reactogenicity and immunogenicity of two investigational pneumococcal protein-based vaccines: Results from a randomized phase II study in infants. <i>Vaccine</i>. 2017 Aug 16;35(35 Pt B):4603-4611. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.008. Epub 2017 Jul 17.</p>
NCT01480258 EudraCT: 2010-021491-28; V419-008	Zakończone	RCT; faza 3; quadruple-blind	1315	<ul style="list-style-type: none"> V419 + Rotavirus + Prevnar 13 <i>Infanrix hexa</i> (2+1) + Rotavirus + Prevnar 13 	13 m.ż.	Wiek: 46-89 d.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja)
							<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01480258 Silfverdal SA, Icardi G, Vesikari T, Flores SA, Pagnoni MF, Xu J, Liu GF, Stek JE, Boissard F, Thomas S, Ziani E, Lee AW. A Phase III randomized, double-blind, clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2, 4, and 11-12 months. <i>Vaccine</i>. 2016 Jul 19;34(33):3810-6. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021491-28/results</p>
NCT01392378 EudraCT: 2010-022303-22;	Zakończone	RCT; faza 4; open-label	908	<ul style="list-style-type: none"> Prevnar 13 + <i>Infanrix hexa</i> +/- paracetamol/ibuprofen 	1 msc	Wiek: 56-98 d.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatny cel badania)
							<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01392378</p>

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
B1851047; 6096A1-4027							Wysocki J, Center KJ, Brzostek J, Majda-Stanisławska E, Szymanski H, Szenborn L, Czajka H, Hasięc B, Dzduch J, Jackowska T, Witor A, Kopirńska E, Konior R, Giardina PC, Sundaraiyer V, Patterson S, Gruber WC, Scott DA, Gurtman A. A randomized study of fever prophylaxis and the immunogenicity of routine pediatric vaccinations. <i>Vaccine</i> . 2017 Apr 4;35(15):1926-1935. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-022303-22/results
NCT01453998 EudraCT: 2011-000876-33; 114843	Zakończone	RCT; faza 2; quaduple-blind	657	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (NCT01248884) <i>Infanrix hexa</i>/GSK217744 + Prevenar 13 ▪ (NCT01248884) <i>Infanrix hexa</i> + Prevenar 13 	1 msc	Wiek: 12-15 m.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01453998			
				Vesikari T, Rivera L, Korhonen T, Ahonen A, Cheuvart B, Hezareh M, Janssens W, Mesaros N. Immunogenicity and safety of primary and booster vaccination with 2 investigational formulations of diphtheria, tetanus and <i>Haemophilus influenzae</i> type b antigens in a hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in comparison with the licensed <i>Infanrix hexa</i> . <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2017 Jul 3;13(7):1505-1515. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000876-33/results			
NCT01341639 EudraCT: 2010-021490-37; V419-007	Zakończone	RCT; faza 3; double-blind	1250	<ul style="list-style-type: none"> ▪ V419 + RotaTaq + Prevenar 13 + ProQuad ▪ <i>Infanrix hexa</i> + RotaTaq + Prevenar 13 + ProQuad 	13 m.ż.	Wiek: 46-74 d.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja, nieadekwatna grupa kontrolna)
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01341639			
				https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021490-37/results			
				Vesikari T, Becker T, Vertruyen AF, Poschet K, Flores SA, Pagnoni MF, Xu J, Liu GF, Stek JE, Boissard F, Thomas S, Ziani E, Lee AW. A Phase III Randomized, Double-blind, Clinical Trial of an Investigational Hexavalent Vaccine Given at Two, Three, Four and Twelve Months. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2017 Feb;36(2):209-215. doi: 10.1097/INF.0000000000001406.			
NCT01248884 EudraCT: 2010-021569-58; 113948	Zakończone	RCT; faza 2; double-blind	721	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GSK217744 (formulacja A/B) + Prevenar 13 ▪ <i>Infanrix hexa</i> + Prevenar 13 	1 msc	Wiek: 60-90 d.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01248884			
				Vesikari T, Rivera L, Korhonen T, Ahonen A, Cheuvart B, Hezareh M, Janssens W, Mesaros N. Immunogenicity and safety of primary and booster vaccination with 2 investigational formulations of diphtheria, tetanus and <i>Haemophilus influenzae</i> type b antigens in a hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in comparison with the licensed <i>Infanrix hexa</i> . <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2017 Jul 3;13(7):1505-1515. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-021569-58/results			
NCT00366366 217744/075	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	150	<ul style="list-style-type: none"> ▪ (DTPa-IPV/Hib + HBV) + <i>Infanrix hexa</i> 	1 msc	Wiek: 11-17 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja)
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00366366			
				Lim FS, Han HH, Jacquet JM, Bock HL. Primary vaccination of infants against hepatitis B can be completed using a combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliomyelitis- <i>Haemophilus influenzae</i> type B vaccine. <i>Ann Acad Med Singapore</i> . 2007 Oct;36(10):801-6.			

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT00970307 112157	Zakończone	RCT; faza 2; open-label	421	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GSK2202083A + Synflorix + Rotarix ▪ <i>Infanrix hexa</i> + Menjugate + Rotarix ▪ <i>Infanrix hexa</i> + Synflorix + Rotarix 	3 m.ż.	Wiek: 8-12 t.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00970307 Szenborn L, Czajka H, Brzostek J, Konior R, Caubet M, Ulianov L, Leyssen M. A randomized, controlled trial to assess the immunogenicity and safety of a heptavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis, hib and meningococcal serogroup C combination vaccine administered at 2, 3, 4 and 12-18 months of age. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2013 Jul;32(7):777-85.							
NCT01457495 217744/031	Zakończone	RCT; faza 2; open-label	312	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Infanrix hexa</i> ▪ <i>Infanrix-IPV/Hib</i> + <i>Engerix-B</i> 	1 msc	Wiek: 12-16 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych;)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01457495							
NCT01457508 217744/054	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	440	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Infanrix hexa</i> ▪ <i>Infanrix penta</i> + <i>Hiberix</i> 	1 msc	Wiek: 12-16 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna grupa kontrolna)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01457508 Gabutti G, Zepp F, Schuerman L, Dentico P, Bamfi F, Soncini R, Habermehl P, Knuf M, Crovari P; Cooperative Italian Group for the Study of Combined Vaccines. Evaluation of the immunogenicity and reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV Combination vaccine co-administered with a Hib conjugate vaccine either as a single injection of a hexavalent combination or as two separate injections at 3, 5 and 11 months of age. <i>Scand J Infect Dis.</i> 2004;36(8):585-92. Van Der Meeren O, Kuriyakose S, Kolhe D, Hardt K. Immunogenicity of <i>Infanrix™ hexa</i> administered at 3, 5 and 11 months of age. <i>Vaccine.</i> 2012 Apr 5;30(17):2710-4.							
NCT01616459 EudraCT: 2011-005743-27; 116485	Zakończone	RCT; faza 2; triple-blind	953	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Infanrix hexa</i> + PCV11 2830929A/ PCV12 2830930A/ <i>Synflorix/ Prevnar 13</i> 	11 m.ż.	Wiek: 6-12 t.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01616459 Carmona Martinez A, Prymula R, Miranda Valdivieso M, Otero Reigada MDC, Merino Arribas JM, Brzostek J, Szenborn L, Ruzkova R, Horn MR, Jackowska T, Centeno-Malfaz F, Traskine M, Dobbelaere K, Borys D. Immunogenicity and safety of 11- and 12-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D-conjugate vaccines (11vPHiD-CV, 12vPHiD-CV) in infants: Results from a phase II, randomised, multicentre study. <i>Vaccine.</i> 2019 Jan 3;37(1):176-186. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.023. Epub 2018 Jul 24.							
NCT01090453 EudraCT: 2009-016635-36; 113615	Zakończone	RCT; faza 2; open-label	480	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GSK2202083A + <i>Prevnar 13</i> + <i>Rotarix</i> ▪ <i>Infanrix hexa</i> + <i>Prevnar 13</i> + <i>Menjugate</i> + <i>Rotarix</i> 	11 m.ż.	Wiek: 8-12 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01090453 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016635-36/results							

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT00307034 EudraCT: 2005-003437-4; 105539	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	351	<ul style="list-style-type: none"> Synflorix + DTPa-IPV/Hib lub <i>Infanrix hexa</i> Uwaga: Różne schematy podania - 2+1, 3+1.	1 msc	Wiek: 8-16 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna grupa kontrolna)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00307034 Silfverdal SA, Høgh B, Bergsaker MR, Skerlikova H, Lommel P, Borys D, Schuerman L. Immunogenicity of a 2-dose priming and booster vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2009 Oct;28(10): e276-82. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003437-41/results							
NCT00169481 103488	Zakończone	RCT; faza 2; single-blind	689	<ul style="list-style-type: none"> 11PN-PD-DiT + <i>Infanrix hexa</i> 11Pn-PD + <i>Infanrix hexa</i> Prevenar + <i>Infanrix hexa</i> 	1 msc	Wiek: 8-16 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej; brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00169481							
NCT01896596 RSRSG 12-03	Zakończone	RCT; faza 4; single-blind	300	<ul style="list-style-type: none"> <i>Infanrix hexa</i> + Menjugate + Prevenar 13 + Rotarix <i>Infanrix hexa</i> + Menitorix + Prevenar 13 + Rotarix <i>Infanrix hexa</i> + NeisVac-C + Prevenar 13 + Rotarix 	13 m.ż.	Wiek: 2-3 m.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej; brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01896596							
NCT01171989 EudraCT: 2010-019253-18; 113978	Zakończone	non-RCT; faza 2; open-label	391	<ul style="list-style-type: none"> (GSK2202083A + Synflorix + Rotarix - NCT00970307) GSK2202083A + Synflorix (<i>Infanrix hexa</i> + Menjugate + Rotarix - NCT00970307) <i>Infanrix hexa</i> + Menjugate (<i>Infanrix hexa</i> + Synflorix + Rotarix - NCT00970307) <i>Infanrix hexa</i> + NeisVac-C + Synflorix 	1 msc	Wiek: 12-18 m.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01171989 Szenborn L, Czajka H, Brzostek J, Konior R, Caubet M, Ulianov L, Leyssen M. A randomized, controlled trial to assess the immunogenicity and safety of a heptavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis, hib and meningococcal serogroup C combination vaccine administered at 2, 3, 4 and 12-18 months of age. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2013 Jul;32(7):777-85. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-019253-18/results							
NCT00338351 106208	Zakończone	RCT; faza 2; single-blind	240	<ul style="list-style-type: none"> <i>Infanrix hexa</i> + PCV10 <i>Infanrix hexa</i> + Harvix 	1 msc	Wiek: 6-12 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00338351							

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
				Lagos RE, Muñoz AE, Levine MM, Lepetic A, François N, Yarzabal JP, Schuerman L. Safety and immunogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Chilean children. Hum Vaccin. 2011 May;7(5):511-22.			
NCT00871741 EudraCT: 2008-006365-91; 111761	Przerwane	RCT; faza 2; open-label	16	<ul style="list-style-type: none"> GSK2202083A Infanrix hexa + Menjugate 	9 m.ż.	Wiek: 8-16 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej; brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych)
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00871741 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006365-91/SK			
NCT00135486 711202/001	Zakończone	RCT; faza 2; open-label	500	<ul style="list-style-type: none"> MenC-TT + Infanrix hexa Hib-MenC-TT + Infanrix penta Meningitec + Infanrix hexa 	1 msc	Wiek: 8-16 t.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: Infanrix hexa w koadministracji
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00135486 Schmitt HJ, Maechler G, Habermehl P, Knuf M, Saenger R, Begg N, Boutriau D. Immunogenicity, reactogenicity, and immune memory after primary vaccination with a novel Haemophilus influenzae-Neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccine. Clin Vaccine Immunol. 2007 Apr;14(4):426-34.			
NCT01218451 670901	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	956	<ul style="list-style-type: none"> NeisVac-C + Infanrix hexa + Prevenar 13 	1 msc	Wiek: 8-11 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych; nieadekwatny cel badania)
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01218451			
NCT01110044 EudraCT: 2009-012460-14; 112980	Przerwane	RCT; faza 2; open-label	0	<ul style="list-style-type: none"> 251154 vaccine + Infanrix hexa + Synflorix + Rotarix Infanrix hexa + Synflorix + Rotarix 	1 msc	Wiek: do 5 d.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych; nieadekwatny cel badania)
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01110044 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-012460-14/NL			
NCT00808444 EudraCT: 2014-000101-12; 111654	Zakończone	RCT; faza 3; double-blind	466	<ul style="list-style-type: none"> Synflorix + Infanrix hexa/Infanrix-IPV/Hib + Rotarix 	1 msc	Wiek: 6-12 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatny cel badania, interwencja)
				https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00808444 Lim FS, Koh MT, Tan KK, Chan PC, Chong CY, Shung Yehudi YW, Teoh YL, Shafi F, Hezareh M, Swinnen K, Borys D. A randomised trial to evaluate the immunogenicity, reactogenicity, and safety of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with routine childhood vaccines in Singapore and Malaysia. BMC Infect Dis. 2014 Oct 2; 14:530. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000101-12/results			

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT00721396 EudraCT: 2008-001592-30; V72P12	Zakończone	RCT; faza 2; open-label	1885	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rMenB+OMV NZ + <i>Infanrix hexa</i> + Prevenar (PCV7) ▪ <i>Infanrix hexa</i> + Prevenar (PCV 7) 	1 msc	Wiek: 55-89 d.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja)
	<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00721396 Snape MD, Voysey M, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, Diez-Domingo J, Sokal E, Kieninger D, Prymula R, Dull PM, Kohl I, Barone M, Wang H, Toneatto D, Pollard AJ; European MenB Vaccine Study Group. Persistence of Bactericidal Antibodies After Infant Serogroup B Meningococcal Immunization and Booster Dose Response at 12, 18 or 24 Months of Age. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2016 Apr;35(4): e113-23. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, Diez-Domingo J, Sokal E, Becker B, Kieninger D, Prymula R, Dull P, Ypma E, Toneatto D, Kimura A, Pollard AJ; European MenB Vaccine Study Group. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. <i>JAMA.</i> 2012 Feb 8;307(6):573-82. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-001592-30/results</p>						
NCT00652951 EudraCT: 2007-004002-26; 110142; 111053	Zakończone	RCT; faza 3; single-blind	780	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Synflorix + <i>Infanrix hexa</i> ▪ Synflorix + Pediacel ▪ Prevenar + Pediacel 	1 msc	Wiek: 6-12 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej)
	<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00652951 van den Bergh MR, Spijkerman J, François N, Swinnen K, Borys D, Schuerman L, Veenhoven RH, Sanders EA. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine and DTPa-IPV-Hib when coadministered as a 3-dose primary vaccination schedule in The Netherlands: a randomized controlled trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2011 Sep;30(9): e170-8. / van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, François NA, Pascal TG, Borys D, Schuerman L, Ijzerman EP, Bruin JP, van der Ende A, Veenhoven RH, Sanders EA. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. <i>Clin Infect Dis.</i> 2013 Feb;56(3): e30-9. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004002-26/results</p>						
NCT00466947 EudraCT: 2011-002076-16; 109563	Zakończone	RCT; faza 3; double-blind	23802	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Synflorix + <i>Infanrix hexa</i> / <i>Infanrix-IPV/Hib</i> ▪ Engerix/Havrix + <i>Infanrix-IPV/Hib</i> 	25 m.ż.	Wiek: 6-16 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatny cel badania)
	<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00466947 Sáez-Llorens X, Rowley S, Wong D, Rodríguez M, Calvo A, Troitiño M, Salas A, Vega V, Castrejón MM, Lommel P, Pascal TG, Hausdorff WP, Borys D, Ruiz-Guiñazú J, Ortega-Barría E, Yarzabal JP, Schuerman L. Efficacy of 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine against acute otitis media and nasopharyngeal carriage in Panamanian children - A randomized controlled trial. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2017 Jun 3;13(6):1-16. Erratum in: <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2020 Jul 21;:i-iii. Tregnaghi MW, Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Póslleman A, Calvo A, Wong D, Cortes-Barbosa C, Ceballos A, Tregnaghi M, Sierra A, Rodríguez M, Troitiño M, Carabajal C, Falaschi A, Leandro A, Castrejón MM, Lepetic A, Lommel P, Hausdorff WP, Borys D, Ruiz Guiñazú J, Ortega-Barría E, Yarzabal JP, Schuerman L; COMPAS Group. Efficacy of pneumococcal nontypable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. <i>PLoS Med.</i> 2014 Jun 3;11(6): e1001657. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-002076-16/results</p>						

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT00352963 217744/097	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	480	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hib-MenC + Infanrix penta ▪ Meningitec + Infanrix hexa ▪ NeisVacC + Infanrix hexa 	1 msc	Wiek: do 7 d.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: Infanrix hexa w koadministracji
	<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00352963 Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J, Castro J, Gómez-Campderá JA, Navarro ML, Merino JM, Martín-Ancel A, Roca J, García-del-Río M, Jurado A, Díez-Delgado FJ, Omeñaca F, García-Sicilia J, Boceta R, García-Corbeira P, Jacquet JM, Collard A, Schuerman L; Spanish DTPa-HBV-IPV-097 Study Group. Immunogenicity and reactogenicity of primary immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B vaccine coadministered with two doses of a meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2006 Aug;25(8):713-20. Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J, Castro J, Gómez-Campderá JA, Navarro ML, Merino JM, Martín-Ancel A, Roca J, García-Del-Río M, Jurado A, Díez-Delgado FJ, Omeñaca F, García-Sicilia J, Boceta R, García-Corbeira P, Collard A, Boutriau D, Schuerman L, Jacquet JM; Spanish DTPa-HBV-IPV-097 Study Group. Immunogenicity and reactogenicity of primary immunization with a novel combined Haemophilus influenzae Type b and Neisseria meningitidis Serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine coadministered with a Diphtheria-tetanus-acellular Pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus vaccine at 2, 4 and 6 months. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2007 Jan;26(1):1-7. Tozzi AE, Azzari C, Bartolozzi G, Esposito S, Fara GM, Giudice ML. Can hexavalent vaccines be simultaneously administered with pneumococcal or meningococcal conjugate vaccines? <i>Hum Vaccin.</i> 2007 Nov-Dec;3(6):252-9.</p>						
NCT00370227 EudraCT: 2006-001934-42; 107706	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	390	<ul style="list-style-type: none"> ▪ PCV10 + MMRV + Infanrix hexa + MMRV ▪ Infanrix hexa + MMRV + PCV10 + MMRV ▪ PCV10 + Infanrix hexa + Priorix/Varilrix 	56 dni	Wiek: 12-14 m.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja)
	<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00370227 Vesikari T, Karvonen A, Lindblad N, Korhonen T, Lommel P, Willems P, Dieussaert I, Schuerman L. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine in children aged 12 to 16 months. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2010 Jun;29(6): e47-56. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-001934-42/results</p>						
NCT00366340 EudraCT: 2005-004770-24; 6096A1-006	Zakończone	RCT; faza; quadruple-blind	604	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 13vPnC + Infanrix hexa ▪ Prevenar 7/Prevenar 7 + Infanrix hexa 	13 m.ż.	Wiek: 56-112 d.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: Infanrix hexa w koadministracji
	<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00366340 Gimenez-Sanchez F, Kieninger DM, Kueper K, Martinon-Torres F, Bernaola E, Díez-Domingo J, Steul K, Juergens C, Gurtman A, Giardina P, Liang JZ, Gruber WC, Emini EA, Scott DA; 501 and 006 study groups. Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and Haemophilus influenzae type b when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Vaccine.</i> 2011 Aug 11;29(35):6042-8. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-004770-24/results</p>						
NCT00129116 792014/003; 100381	Zakończone	RCT; faza 2; triple-blind	388	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Menhibrix + Infanrix penta ▪ Menjugate + Infanrix hexa 	1 msc	Wiek: 6-12 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej)
	<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00129116</p>						

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
				Habermehl P, Leroux-Roels G, Sanger R, Mochler G, Boutriau D. Combined <i>Haemophilus influenzae</i> type b and <i>Neisseria meningitidis</i> serogroup C (HibMenC) or serogroup C and Y-tetanus toxoid conjugate (and HibMenCY) vaccines are well-tolerated and immunogenic when administered according to the 2,3,4 months schedule with a fourth dose at 12-18 months of age. <i>Hum Vaccin</i> . 2010 Aug;6(8):640-51. Bryant KA, Marshall GS. <i>Haemophilus influenzae</i> type b- <i>Neisseria meningitidis</i> serogroups C and Y tetanus toxoid conjugate vaccine for infants and toddlers. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2011 Jul;10(7):941-50. doi: 10.1586/erv.11.90. Review.			
NCT00463437 EudraCT: 2006-005733-38; 109507	Zakończony	RCT; faza 3; open-label	1437	<ul style="list-style-type: none"> (Synflorix + <i>Infanrix hexa</i>/Infanrix-IPV/Hib + Rotarix - NCT00334334) Synflorix + <i>Infanrix hexa</i>/Infanrix-IPV/Hib + Meningitec/NeisVac-C/Menitorix (Prevenar + <i>Infanrix hexa</i>/Infanrix-IPV/Hib- NCT00334334) Prevenar + <i>Infanrix hexa</i>/Infanrix-IPV/Hib + Menitorix 	1 msc	Wiek: 11-18 m.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji
				<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00463437</p> <p>Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M, Bernard L, Dieussaert I, Schuerman L. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different <i>neisseria meningitidis</i> serogroup C conjugate vaccines. <i>Pediatr Infect Dis J</i>. 2009 Apr;28(4 Suppl): 577-88. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-005733-38/results</p>			
NCT00196976 103533; 103534	Zakończony	RCT; faza 2; single-blind	461	<ul style="list-style-type: none"> ACWY-TT (vaccine), <i>Infanrix</i>-IPV/Hib, <i>Infanrix hexa</i>, Meningitec, Mencevax ACWY 	1 msc	Wiek: 12-60 m.ż.	Niepełnia kryteriów włączenia (brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych)
				<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00196976</p>			
NCT00891176 EudraCT: 2008-007846-69; 112830	Zakończony	RCT; faza 3; open-label	582	<ul style="list-style-type: none"> (Synflorix + Meningitec/NeisVac-C/Menitorix+ <i>Infanrix hexa</i>/ <i>Infanrix</i> IPV/Hib - NCT00334334, NCT00463437) Synflorix + Meningitec/NeisVac-C/Menitorix + <i>Infanrix hexa</i>/ <i>Infanrix</i> IPV/Hib 	6 r.ż.	Wiek: 36-76 m.ż.	Niepełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja)
				<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00891176</p> <p>Tejedor JC, Brzostek J, Konior R, Grunert D, Kolhe D, Baine Y, Van Der Wielen M. Antibody Persistence in Young Children 5 Years after Vaccination with a Combined <i>Haemophilus influenzae</i> Type b-<i>Neisseria meningitidis</i> Serogroup C Conjugate Vaccine Coadministered with Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis-Based and Pneumococcal Conjugate Vaccines. <i>Clin Vaccine Immunol</i>. 2016 Jul 5;23(7):555-63. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-007846-69/results</p>			

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT00657709 EudraCT: 2007-007781-38; V72P13	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	3630	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rMenB+OMV NZ + <i>Infanrix hexa</i> + Prevenar ▪ <i>Infanrix hexa</i> + Prevenar ▪ Menjugate + <i>Infanrix hexa</i> + Prevenar 	1 msc	Wiek: 55-89 d.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatny interwencja oraz cel badania)
<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00657709 Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P, Kimura A; EU Meningococcal B Infant Vaccine Study group. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. <i>Lancet</i>. 2013 Mar 9;381(9869):825-35. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-007781-38/results</p>							
EudraCT: 2004-001823-39; 103502; 11PN-PD-DIT-010	Zakończone	RCT; faza 2; open-label	150	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 11Pn-PD-DiT/Prevenar + <i>Infanrix hexa</i>/Infanrix penta + Meningitec 	1 msc	Wiek: 8-12 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych; nieadekwatny cel badania)
<p>https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2004-001823-39/SE</p>							
NCT00368966 EudraCT: 2005-004772-21; 6096A1-501; B1851097	Zakończone	RCT; faza 2; double-blind	619	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Infanrix hexa</i>/Infanrix-IPV+Hib + Meningitec + 7vPnC ▪ <i>Infanrix hexa</i>/Infanrix-IPV+Hib + Meningitec + 13vPnC 	16 m.ż.	Wiek: 42-98 d.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji
<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00368966 Rodgers GL, Esposito S, Principi N, Gutierrez-Brito M, Diez-Domingo J, Pollard AJ, Snape MD, Martín-Torres F, Gruber WC, Patterson S, Thompson A, Gurtman A, Paradiso P, Scott DA. Immune response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine with a reduced dosing schedule. <i>Vaccine</i>. 2013 Oct 1;31(42):4765-74. Gimenez-Sanchez F, Kieninger DM, Kueper K, Martinon-Torres F, Bernaola E, Diez-Domingo J, Steul K, Juergens C, Gurtman A, Giardina P, Liang JZ, Gruber WC, Emini EA, Scott DA; 501 and 006 study groups. Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and <i>Haemophilus influenzae</i> type b when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Vaccine</i>. 2011 Aug 11;29(35):4192-8. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-004772-21/results</p>							
NCT00316147 EudraCT: 2012-002426-70; 104005	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	224	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Infanrix hexa</i> (6,10,14 t.ż.) ▪ <i>Infanrix hexa</i> (2,4,6 m.ż.) 	1 msc	Wiek: 6-10 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych; brak porównania z aktywnym komparatorem)
<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00316147 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002426-70/results</p>							

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
EudraCT: 2012-003026-25; RSR5G12-03	Trwające	RCT; faza 4; open-label	300	▪ <i>Infanrix hexa</i> + MenC (3 rodzaje) + PCV	7 dni	Wiek: do 12 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatny schemat; brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych)
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-003026-25/GB							
EudraCT: 2005-003299-40; 105554; 10PN-PD-DIT-003	Zakończone	RCT; faza 3; single-blind	120	▪ <i>Infanrix hexa</i> + PCV10 / Prevenar	1 msc	Wiek: 8-16 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatny schemat; brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych)
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2005-003299-40/DE							
EudraCT: 2012-001055-39; A3L39	Zakończone	RCT; double-blind	794	▪ DTaP-IPV-HB-Hib + Prevenar 13 + RotaTeq ▪ <i>Infanrix hexa</i> + Prevenar 13 + RotaTeq ▪ DTaP-IPV-HB-Hib + Pentavac + Prevenar 13 + NeisVac-C + RotaTeq + Hep B	1 msc	Wiek: 28 d.ż.–23 m.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej; brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych)
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-001055-39/results							
NCT00667602 EudraCT: 2007-004754-82; V59P22	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	662	▪ (Prevenar + <i>Infanrix hexa</i>) MenACWY-CRM197/MenC + PCV7 + <i>Infanrix hexa</i>	1 msc	Wiek: 6-8 m.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja; brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00667602 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-004754-82/results							
NCT00320463 EudraCT: 2012-002427-15; 105910	Zakończone	RCT; faza 3; double-blind	415	▪ <i>Infanrix hexa</i> (różne formułacje)	1 msc	Wiek: 11-17 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak adekwatnej grupy kontrolnej; brak wyników w postaci publikacji pełnotekstowych)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00320463 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-002427-15/results							
NCT00334334 EudraCT: 2006-000558-30; 107005	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	1572	▪ GSK 1024850A + Meningitec/NeisVac-C/Menitorix + <i>Infanrix hexa</i> / <i>Infanrix</i> -IPV/Hib ▪ Prevenar + Menitorix	1 msc	Wiek: 6-16 t.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00334334 Poolman J, Frasch C, Nurkka A, Käyhty H, Biemans R, Schuerman L. Impact of the conjugation method on the immunogenicity of <i>Streptococcus pneumoniae</i> serotype 19F polysaccharide in conjugate vaccines. Clin Vaccine Immunol. 2011 Feb;18(2):327-36.							

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
							<p>Schuerman L, Wysocki J, Tejedor JC, Knuf M, Kim KH, Poolman J. Prediction of pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against invasive pneumococcal disease using opsonophagocytic activity and antibody concentrations determined by enzyme-linked immunosorbent assay with 22F adsorption. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> 2011 Dec;18(12):2161-7.</p> <p>Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène JP, Lommel P, Dieussaert I, Schuerman L. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2009 Apr;28(4 Suppl): S66-76.</p> <p>Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M, Bernard L, Dieussaert I, Schuerman L. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2009 Apr;28(4 Suppl): S77-88.</p> <p>Tejedor JC, Brzostek J, Konior R, Grunert D, Kolhe D, Baine Y, Van Der Wielen M. Antibody Persistence in Young Children 5 Years after Vaccination with a Combined <i>Haemophilus influenzae</i> Type b-<i>Neisseria meningitidis</i> Serogroup C Conjugate Vaccine Coadministered with Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis-Based and Pneumococcal Conjugate Vaccines. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> 2016 Jul 5;23(7):555-63. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2006-000558-30/results</p>
NCT01144663 EudraCT: 2009-016841-24; 113369	Zakończony	RCT; faza 3; open-label	2095	<ul style="list-style-type: none"> ▪ GSK134612 + <i>Infanrix hexa</i> + PCV ▪ MenC-CRM197 + <i>Infanrix hexa</i> + PCV ▪ MenC-TT + <i>Infanrix hexa</i> + PCV 	1 msc	Wiek: 6-12 t.ż.	Włączone do dodatkowej analizy: <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji
				<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01144663 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2009-016841-24/results</p> <p>Merino Arribas JM, Carmona Martínez A, Horn M, Perez Porcuna XM, Otero Reigada MD, Marés Bermúdez J, Centeno Malfaz F, Miranda M, Mendez M, Garcia Cabezas MA, Wittermann C, Bleckmann G, Fischbach T, Kolhe D, van der Wielen M, Baine Y. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Meningococcal Serogroups A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Coadministered With Routine Childhood Vaccines in European Infants: An Open, Randomized Trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2017 Apr;36(4):e98-e107. doi: 10.1097/INF.0000000000001484.</p>			
NCT00880477	Zakończony	RCT; faza 3; open-label	140	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Infanrix hexa</i> + Egerix™-B ▪ DTPa-IPV/Hib + Egerix™-B 	1 msc	Wiek: 6-8 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników w publikacji pełnotekstowej dla grupy <i>Infanrix hexa</i>)
				<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00880477</p> <p>Shao PL, Lu CY, Hsieh YC, Bock HL, Huang LM; Taiwan <i>Infanrix-069</i> Study Group. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-IPV/Hib vaccine co-administered with hepatitis B vaccine for primary and booster vaccination of Taiwanese infants. <i>J Formos Med Assoc.</i> 2011 Jun;110(6):415-22. doi: 10.1016/S0929-6646(11)60061-2.</p>			
NCT00654901	Zakończony	RCT; faza 3; open-label	881	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Infanrix hexa</i> ▪ Hexacima: DTaP-IPV-Hep B-PRP~T (batch 1, 2, 3) 	1 msc	Wiek: 15-18 msc.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników w publikacji pełnotekstowej)
				<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00654901</p>			

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT00693186	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	410	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infanrix hexa lub Hexavac + Engerix-B ▪ Infanrix hexa lub Hexavac + HBVaxPRO* 	1 msc	Wiek: 6-8 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja)
	<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00693186 Zanetti A, Parlato A, Romano L, Desole MG, Ferrera G, Giurdanella F, Zuliani M, Richard P, Thomas S, Fiquet A. Challenge with a hepatitis B vaccine in two cohorts of 4-7-year-old children primed with hexavalent vaccines: an open-label, randomised trial in Italy. <i>Vaccine</i>. 2012 Aug 24;30(39):5770-5. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.078. Epub 2012 Jul 9.</p>						
NCT00370396	Zakończone	RCT; faza 3;	1200	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infanrix hexa + Synflorix ▪ Infanrix hexa + Prevenar ▪ Infanrix hexa + Prevenar/Synflorix 	1 msc	Wiek: 12-8 msc.	Włączone do dodatkowej analizy: Infanrix hexa w koadministracji
	<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00370396 Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M, Bernard L, Dieussaert I, Schuerman L. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. <i>Pediatr Infect Dis J</i>. 2009 Apr;28(4 Suppl):577-88. doi: 10.1097/INF.0b013e318199f609. Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, Knuf M, Bernal N, Aristegui J, Borys D, Cleebout J, Lommel P, Schuerman L. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. <i>Pediatr Infect Dis J</i>. 2009 Apr;28(4 Suppl):S109-18. doi: 10.1097/INF.0b013e318199f62d. Review. Knuf M, Szenborn L, Moro M, Petit C, Bernal N, Bernard L, Dieussaert I, Schuerman L. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). <i>Pediatr Infect Dis J</i>. 2009 Apr;28(4 Suppl):S97-S108. doi: 10.1097/INF.0b013e318199f61b. Review. Silfverdal SA, Coremans V, François N, Borys D, Cleebout J. Safety profile of the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). <i>Expert Rev Vaccines</i>. 2017 Feb;16(2):109-121. doi: 10.1586/14760584.2016.1164044. Epub 2016 Sep 30. Review. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène JP, Lommel P, Dieussaert I, Schuerman L. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i>. 2009 Apr;28(4 Suppl):S66-76. doi: 10.1097/INF.0b013e318199f8ef.</p>						
NCT01119625	Zakończone	RCT; faza 3; open-label	238	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Synflorix + Infanrix IPV/Hib / Infanrix hexa + Rotarix 	1 msc	Wiek: 18-21 msc	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja)
	<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01119625 Lim FS, Koh MT, Tan KK, Chan PC, Chong CY, Shung Yehudi YW, Teoh YL, Shafi F, Hezareh M, Swinnen K, Borys D. A randomised trial to evaluate the immunogenicity, reactogenicity, and safety of the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with routine childhood vaccines in Singapore and Malaysia. <i>BMC Infect Dis</i>. 2014 Oct 2;14:530. doi: 10.1186/1471-2334-14-530.</p>						
NCT01235949	Zakończone	RCT; faza 4; open-label	850	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Synflorix + Infanrix hexa / Infanrix IPV-Hib +/- paracetamol/ibuprofen 	1 msc	Wiek: 12-16 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatny cel badania)
	<p>https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01235949</p>						

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
							Falup-Pecurariu O, Man SC, Neamtu ML, Chicin G, Baci G, Pitic C, Cara AC, Neculau AE, Burlea M, Brinza IL, Schnell CN, Sas V, Lupu VV, François N, Swinnen K, Borys D. Effects of prophylactic ibuprofen and paracetamol administration on the immunogenicity and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugated vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa-combined vaccines in children: An open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2017 Mar 4;13(3):649-660. doi: 10.1080/21645515.2016.1223001. Epub 2016 Aug 19.
NCT00307541	Zakończone	RCT; faza 3; single-blind	120	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Synflorix + booster Pneumovax 23 + Infanrix hexa ▪ Prevenar (PCV7) + booster Pneumovax 23) + Infanrix hexa 	1 msc	Wiek: 8-16 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatny grupa kontrolna/interwencja)
							https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00307541 Knuf M, Pankow-Culot H, Grunert D, Rapp M, Panzer F, Köllges R, Fanic A, Habib A, Borys D, Dieussaert I, Schuerman L. Induction of immunologic memory following primary vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine in infants. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2012 Jan;31(1):e31-6. doi: 10.1097/INF.0b013e3182323ac2.
NCT04535037 EudraCT: 2019-002988-10	Trwające ¹	RCT; faza 4; single-blind	500	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infanrix hexa (2, 4, 12 m.ż) + Prevenar 13 ▪ Vaxelis + Prevenar 13 	11 m.ż.	Wiek: 6-12 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja, schemat 2+1, nieadekwatna grupa kontrolna; brak wyników)
							https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04535037 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2019-002988-10/DE
NCT04294433	Trawające	RCT; faza 3; open-label	480	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Infanrix hexa (2, 4, 18 m.ż) ▪ Infanrix hexa (2, 18 m.ż) ▪ Infanrix hexa (2, 18 m.ż) +Twinrix-Junior 	1 msc*, 36 msc*	Wiek: 2-18 m.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatna interwencja, schemat 2+1, nieadekwatna grupa kontrolna; brak wyników)
							https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04294433
NCT04031846 EudraCT: 2018-003787-31	Trawające ²	RCT; faza 3; double-blind	1180	<ul style="list-style-type: none"> ▪ V114 (PCV15) + Infanrix hexa (2, 3, 4, 11-15 m.ż) + Rotarix ▪ Prevenar 13 + Infanrix hexa + Rotarix 	14 dni*	Wiek: 6-13 t.ż.	Niespełnia kryteriów włączenia (brak wyników; nieadekwatna grupa kontrolna)
							https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04031846 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2018-003787-31/DE

ID badania	Status badania	Rodzaj badania	N pts	Zastosowane interwencje	Okres obserwacji	Populacja	Komentarz
NCT02759354 EudraCT: 2016-000274-37	Zakończone	nRCT; faza 3; open-label	754	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Infanrix hexa</i> (3+1); ▪ <i>Vaxelis</i> (3+1) ▪ <i>Infanrix hexa</i> (2+1) ▪ <i>Vaxelis</i> (2+1) Uwaga: Faza extension do badań V419-007 i V419-008	4 lata*	Wiek: 3-5 lat	Niespełnia kryteriów włączenia (brak RCT; nieadekwatna grupa kontrolna)
https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759354 Vesikari T, Xu J, Johnson DR, Hall J, Marček T, Goveia MG, Acosta CJ, Lee AW. Hepatitis B and pertussis antibodies in 4- to 5-year-old children previously vaccinated with different hexavalent vaccines. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2020 Apr 2;16(4):867-874. doi: 10.1080/21645515.2019.1673119.							
NCT02422264 EudraCT: 2014-001117-41	Zakończone	nRCT; faza 3; open-label	754	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Infanrix hexa</i> (3+1); ▪ <i>Vaxelis</i> (3+1) ▪ <i>Infanrix hexa</i> (2+1) ▪ <i>Vaxelis</i> (2+1) Uwaga: Faza extension do badań V419-007 i V419-008	4 lata*	Wiek: 3-5 lat	Niespełnia kryteriów włączenia (brak RCT; nieadekwatna grupa kontrolna)
https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02759354 Vesikari T, Xu J, Johnson DR, Hall J, Marček T, Goveia MG, Acosta CJ, Lee AW. Hepatitis B and pertussis antibodies in 4- to 5-year-old children previously vaccinated with different hexavalent vaccines. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2020 Apr 2;16(4):867-874. doi: 10.1080/21645515.2019.1673119.							
NCT02408926	Zakończone	RCT; faza 4; open-label	370	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Infanrix hexa</i> (3+1) + Boostrix (kobiet w ciąży); ▪ Quinvaxem (3+1) + OPV + Boostrix (kobiety w ciąży) Uwaga: Wpływ szczepienia kobiet ciężarnych na późniejszą odpowiedź immunologiczną u niemowląt	4 lata*	Kobiety w ciąży	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatny cel badania; nieadekwatna grupa kontrolna)
https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02408926 Wanlapakorn N, Puenpa J, Thongmee T, Srimuan D, Thatsanathorn T, Vongpunsawad S, Poovorawan Y. Antibodies to measles, mumps, and rubella virus in Thai children after two-dose vaccination at 9 months and 2.5 years: A longitudinal study. <i>Vaccine.</i> 2020 May 19;38(24):4016-4023. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.04.013.							

NCT02853929	Zakończone	nRCT; faza 4; open-label	551 <ul style="list-style-type: none"> dTPA vs brak (Infanrix hexa + Prevenar 13 (tylko dawki uzupełniające^)); Uwaga: Ocena wpływu dawki przypominającej szczepionki Infanrix hexa u zdrowych niemowląt urodzonych przez matki zaszczepione szczepionką Boostrix (dTpa) podczas ciąży lub bezpośrednio po porodzie.	1 msc*	Wiek: 9-19 msc.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatny interwencja, cel badania)
https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02853929						
NCT02422264 201330	Zakończone	nRCT; faza 4; open-label	601 <ul style="list-style-type: none"> dTPA vs brak (Infanrix hexa + Prevenar 13 (2 lub 3 dawki szczepienia pierwotnego w zależności od kalendarza szczepień w danym kraju)); Uwaga: Ocena wpływu dawki przypominającej szczepionki Infanrix hexa u zdrowych niemowląt urodzonych przez matki zaszczepione szczepionką Boostrix (dTpa) podczas ciąży lub bezpośrednio po porodzie.	1 msc*	Wiek: 6-14 tyg.	Niespełnia kryteriów włączenia (nieadekwatny interwencja, cel badania)

* Nie rozpoczęty proces rekrutacji; † Zakończony proces rekrutacji; * po ostatniej dawce szczepionki; OPV - Oral Polio Vaccine; ^Szczepionki stosowane u wszystkich dzieci z obu grup

20.5. Składy szczepionek

Skład szczepionek *Infanrix hexa* vs *Infanrix-IPV/Hib+HBV*

Skład szczepionek zastosowanych w analizowanych badaniach, w których porównywano szczepionkę *Infanrix hexa* ze szczepionką *Infanrix-IPV/Hib+HBV* (Cheng 2004, Zepp 2004, Arístegui 2003).

Tabela 247 Skład szczepionek (Cheng 2004, Zepp 2004, Arístegui 2003)

Substancja czynna		Ilość antygeny	Szczepionka <i>Infanrix hexa</i>	<i>Infanrix</i> IPV/Hib	HBV
Toksoid błonicy		≥30 IU (25Lf)	✓	✓	-
Toksoid tężcowy		≥40 IU (10 Lf)	✓	✓	-
Antygeny <i>Bordetella pertussis</i>	Toksoid krztuścowy (PT)	25 µg	✓	✓	-
	Hemaglutynina włókienkowa (FHA)	25 µg	✓	✓	-
	Pertaktyna (PRN)	8 µg	✓	✓	-
Antygen powierzchniowy Hepatitis B (HBs)		10 µg	✓	-	✓
Poliowirus (inaktywowany) (IPV)	typ 1 (szczep Mahoney)	40 DU			
	typ 2 (szczep MEF-1)	8 DU	✓	✓	✓
	typ 3 (szczep Saukett)	32 DU			
Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu) związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym		10 µg 20-40 µg	✓	✓	✓

DU - jednostki antygeny D

Skład szczepionek Infanrix hexa vs Hexacima

Skład szczepionek zastosowanych w analizowanych badaniach, w których porównywano szczepionkę Infanrix hexa ze szczepionką Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)

Tabela 248 Skład szczepionek zastosowanych w analizowanym badaniu (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)

Badanie		Lanata 2012		Becerra Aquino 2012	
		Infanrix hexa	Hexacima	Infanrix hexa	Hexacima
Toksoid błonicy		≥30 IU	≥20 IU	≥30 IU	≥20 IU
Toksoid tężcowy		≥40 IU	≥40 IU	≥40 IU	≥40 IU
Antygeny <i>Bordetella pertussis</i> :	Toksoid krztuścowy	25 µg	25 µg	25 µg	25 µg
	Hemaglutynina włóknikowa	25 µg	25 µg	25 µg	25 µg
	Pertaktyna	8 µg	-	8 µg	-
Antygen powierzchniowy <i>Hepatitis B</i> (HBs, produkt rekombinacji)		10 µg	10 µg	10 µg	10 µg
Poliowirus (inaktywowany)	typ 1	40 DU	40 DU	40 DU	40 DU
	typ 2	8 DU	8 DU	8 DU	8 DU
	typ 3	32 DU	32 DU	32 DU	32 DU
Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu) związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym		10 µg 20-40 µg	12 µg	10 µg 20-40 µg	12 µg

Skład szczepionek Pentaxim+HBV vs Hexacima – do pośredniej

Skład szczepionek zastosowanych w analizowanych badaniach, w których porównywano szczepionkę Pentaxim + HBV ze szczepionką Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011). W obu badaniach zastosowano szczepionkę Pentaxim w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B (Engerix-B) zawierająca antygen powierzchniowy *Hepatitis B* (10 µg).

Tabela 249. Skład szczepionek zastosowanych w analizowanym badaniu (*Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011*)

Badanie		Ceyhan 2017		Tregnaghi 2011	
		Pentaxim	Hexacima	Pentaxim	Hexacima
Toksoid błonicy		≥20 IU	≥20 IU	≥30 IU	≥20 IU
Toksoid tężcowy		≥40 IU	≥40 IU	≥40 IU	≥40 IU
Antygeny <i>Bordetella pertussis</i> :	Toksoid krztuścowy	25 µg	25 µg	25 µg	25 µg
	Hemaglutynina włóknikowa	25 µg	25 µg	25 µg	25 µg
Antygen powierzchniowy <i>Hepatitis B</i> (HBs, produkt rekombinacji)		-	10 µg	-	10 µg
Poliowirus (inaktywowany)	typ 1	40 DU	40 DU	40 DU	40 DU
	typ 2	8 DU	8 DU	8 DU	8 DU
	typ 3	32 DU	32 DU	32 DU	32 DU
Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu) związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym		12 µg	12 µg	10 µg	12 µg

Skład szczepionek: *Infanrix hexa* w koadministracji z PCV13 i RV (w tym vs Hexacima

Skład szczepionek zastosowanych w badaniu *Prymula 2018*, w którym porównywano szczepionkę *Infanrix hexa* ze szczepionką *Hexacima*.

Analizowane szczepionki w badaniach (*Prymula 2018, Klein 2019*) nie różniły się składem substancji czynnych oraz ilością antygenów. W publikacji *Szenborn 2013* podano wyłącznie informacje o zastosowaniu szczepionki *Infanrix hexa* firmy *GlaxoSmithKline* podawanej w koadministracji z PCV-10 (*Synflorix, GlaxoSmithKline*) i *Rotarix, GlaxoSmithKline*. Natomiast w badaniach *Klein 2019, Prymula 2018* szczepionkę *Infanrix hexa* podawano w koadministracji ze szczepionką PCV13: *Prevenar 13 (Klein 2019, Prymula 2018)* i *Rotarix (Klein 2019)* lub *RotaTeq (Prymula 2018)*. Skład szczepionki *Infanrix hexa* zastosowanych w badaniach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 250. Skład szczepionki *Infanrix hexa* zastosowany w analizowanych badaniach (*Prymula 2018, Klein 2019*)

Badanie		<i>Prymula 2018</i>	<i>Klein 2019</i>
Toksoid błonicy		≥30 IU	≥30 IU
Toksoid tężcowy		≥40 IU	≥40 IU
Antygeny <i>Bordetella pertussis</i> :	Toksoid krztuścowy	25 µg	25 µg
	Hemaglutynina włóknikowa	25 µg	25 µg
	Pertaktyna	8 µg	8 µg
Antygen powierzchniowy <i>Hepatitis B</i> (HBs, produkt rekombinacji)		10 µg	10 µg
Poliowirus (inaktywowany)	typ 1	40 DU	40 DU
	typ 2	8 DU	8 DU

Badanie	Prymula 2018	Klein 2019
typ 3	32 DU	32 DU
Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu) związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym	10 µg 20-40 µg	10 µg

Dzieci urodzone przedwcześnie: *Infanrix hexa*

Analizowane szczepionki w badaniach (*Omeñaca 2005, Vazquez 2008*) nie różniły się składem substancji czynnych oraz ilością antygenów. W badaniu *Rouers 2020* nie podano szczegółowego składu zastosowanych szczepionek.

W badaniach *Omeñaca 2011* oraz *Rouers 2020* szczepionkę *Infanrix hexa* podawano w koadministracji z 10-walentną szczepionką *Synflorix* składającą się z 10 serotypów pneumokoków (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) oraz białko D bezotoczkowego szczepu *Haemophilus influenzae*, toksoid tężcowy i toksoid błonicy jako białka nośników. Natomiast w badaniu *Martinon-Torres 2015* *Infanrix hexa* w koadministracji z 13-walentną szczepionką przeciwko pneumokokom *Prevenar13* (antygeny 13 serotypów pneumokoków: 13, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A 19F, 23F oraz białko D bezotoczkowego szczepu *Haemophilus influenzae*, toksoid tężcowy, białko CRM197) oraz szczepionką przeciw meningokokom *Meningitec*.

Tabela 251 Skład szczepionki *Infanrix hexa* zastosowanej w analizowanych badaniach (*Omeñaca 2005, Omeñaca 2011*)

Skład szczepionki	<i>Infanrix hexa</i>	
Toksoid błonicy	≥30 IU	
Toksoid tężcowy	≥40 IU	
Antygeny <i>Bordetella pertussis</i>	Toksoid krztuścowy	25 µg
	Hemaglutynina włókienkowa	25 µg
	Pertaktyna	8 µg
Antygen powierzchniowy <i>Hepatitis B</i> (HBs, produkt rekombinacji)	10 µg	
Poliowirus (inaktywowany)	typ 1	40 DU
	typ 2	8 DU
	typ 3	32 DU
Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu) związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym	10 µg 20-40 µg	

Koadministracja: *Infanrix hexa* + *RotaTeq* vs *Infanrix hexa* + PL

Skład szczepionek zastosowanych w badaniu *Ciarlet 2009*, w którym porównywano szczepionkę *Infanrix hexa* podawaną w koadministracji ze szczepionką przeciwko rotawirusom *RotaTeq* (RV5) z samą szczepionką *Infanrix hexa* (podawaną wraz z PL, celem zachowania zaślepienia).

Szczepionka przeciwko rotawirusom *RotaTeq* zawiera 5 żywych rotawirusów. Są to reasortanty ludzko-bydłęce rotawirusa (żywe), wytwarzane w hodowli komórek linii *Vero*. Jedna 2 ml dawka szczepionki zawiera 5 serotypów: G1, G2, G3, G4, G5 i P1A z mianem agregacji wynoszącym $1,0 \times 10^8$ IU na dawkę ($2,0 \times 10^7$ IU na reasortant).

Tabela 252 Skład szczepionki *Infanrix hexa* zastosowanej w analizowanym badaniu (Garlet 2009)

Skład szczepionki		Infanrix hexa
	Toksoid błonicy	≥30 IU
	Toksoid tężcowy	≥40 IU
Antygeny <i>Bordetella pertussis</i> :	Toksoid krztuścowy	25 µg
	Hemaglutynina włókienkowa	25 µg
	Pertaktyna	8 µg
Antygen powierzchniowy <i>Hepatitis B</i> (HBs, produkt rekombinacji)		10 µg
Poliowirus (inaktywowany)	typ 1	40 DU
	typ 2	8 DU
	typ 3	32 DU
Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu) związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym		10 µg 20-40 µg

Koadministracja: *Infanrix hexa* vs *Infanrix hexa* + PCV10

Szczepionka przeciwko pneumokokom (*Synflorix*) zastosowana w koadministracji ze szczepionką *Infanrix hexa* zawiera antygeny 10 serotypów pneumokoków (1, 4, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) oraz białko D bezotoczkowego szczepu *Haemophilus influenzae*, toksoid tężcowy i toksoid błonicy jako białka nośników.

Tabela 253 Skład szczepionki *Infanrix hexa* (Huu 2013)

Substancja czynna		Szczepionka <i>Infanrix hexa</i>
	Toksoid błonicy	≥30 IU
	Toksoid tężcowy	≥40 IU
Antygeny <i>Bordetella pertussis</i>	Toksoid krztuścowy (PT)	25 µg
	Hemaglutynina włókienkowa (FHA)	25 µg
	Pertaktyna (PRN)	8 µg
Antygen powierzchniowy <i>Hepatitis B</i> (HBs)		10 µg
Poliowirus (inaktywowany) (IPV)	typ 1 (szczep Mahoney)	40 DU
	typ 2 (szczep MEF-1))	8 DU
	typ 3 (szczep Salkett)	32 DU
Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu) związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym		10 µg 20-40 µg

Infanrix hexa podawany w koadministracji ze szczepionkami przeciwko meningokokom (Meningitec i NeisVac – C)

Szczepionka przeciwko meningokokom (Meningitec) zastosowana w koadministracji ze szczepionką Infanrix hexa zawiera oligosacharyd grupy C (szczep C11) sprzężony z białkiem CRM₁₉₇. Szczepionka przeciwko meningokokom (NeisVac–C) zastosowana w koadministracji ze szczepionką Infanrix hexa zawiera polisacharyd (O-deacetylowany) grupy C (szczep C11) skoniugowany z toksoidem tężcowym adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym.

Tabela 254 Skład szczepionki Infanrix hexa (Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007, Wysoki 2010)

Substancja czynna	Szczepionka Infanrix hexa	
Toksoid błonicy	≥30 IU	
Toksoid tężcowy	≥40 IU	
Antygeny <i>Bordetella pertussis</i>	Toksoid krztuścowy (PT)	25 µg
	Hemaglutynina włóknikowa (FHA)	25 µg
	Pertaktyna (PRN)	8 µg
Antygen powierzchniowy Hepatitis B (HBs)	10 µg	
Poliowirus (inaktywowany) (IPV)	typ 1 (szczep Mahoney)	40 DU
	typ 2 (szczep MEF-1))	8 DU
	typ 3 (szczep Saukett)	32 DU
Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu) związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym	10 µg	
	20-40 µg	

Skład szczepionek dla Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką p/pneumokokom (PCV13)

W analizowanych próbach klinicznych szczepionkę Infanrix hexa podawano w koadministracji z 13-walentną szczepionką Prevenar 13 (antygeny 13 serotypów pneumokoków: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F oraz białko D bezotoczkowego szczepu *Haemophilus influenzae*, toksoid tężcowy, białko CRM197).

Tabela 255 Skład szczepionki Infanrix hexa zastosowanej w analizowanych badaniach (Kieninger 2010, Prymula 2017, Vesikari 2017a)

Skład szczepionki	Infanrix hexa	
Toksoid błonicy	≥30 IU	
Toksoid tężcowy	≥40 IU	
Antygeny <i>Bordetella pertussis</i>	PT	25 µg
	FHA	25 µg
	PRN	8 µg
Antygen powierzchniowy Hepatitis B (HBs, produkt rekombinacji)	10 µg	
Poliowirus (inaktywowany)	typ 1	40 DU
	typ 2	8 DU
	typ 3	32 DU
Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu) związany z toksoidem tężcowym, jako nośnikiem białkowym	10 µg	
	20-40 µg	

Skład szczepionki dla *Infanrix hexa* w koadministracji ze szczepionkami przeciwko pneumokokom i meningokokom

W ocenianych badaniach *Wysocki 2009*, *Martinon-Torres 2012*, *Poellabauer 2013*, *Merino-Arribas 2017* zastosowano polisacharydową, adsorbowaną szczepionkę meningokokową *NeisVac-C* (MenC-TT, 0,5 ml) w składzie polisacharyd (O-deacetylowany) *Neisseria meningitidis* grupy C (szczep C11) 10 µg, skoniugowany z toksoidem tężcowym 10–20 µg, adsorbowany na wodorotlenku glinu, uwodnionym 0,5 mg Al³⁺ (substancje pomocnicze chlorek sodu, woda do wstrzykiwań).

W próbach klinicznych *Wysocki 2009* oraz *Gimenez-Sanchez 2011* zastosowano szczepionkę *Meningitec* (MenC-CRM), który zgodnie z ChPL zawierają oligosacharyd *Neisseria meningitidis* grupy C (szczep C11, 10 µg) sprzężony z białkiem CRM197 *Corynebacterium diphtheriae* (około 15 µg), adsorbowany na fosforanie glinu 0,125 mg Al³⁺.

Jedynie w badaniu *Merino-Arribas 2017* zastosowano szczepionkę *Nimenrix* (ACWY-TT, 0,5 ml), której substancje czynne stanowią polisacharydy *Neisseria meningitidis* grupy A (5 µg), *Neisseria meningitidis* grupy C (5 µg), *Neisseria meningitidis* grupy W-135 (5 µg), *Neisseria meningitidis* grupy Y (5 µg), skoniugowane z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym (44 µg).

W analizowanych próbach klinicznych *Gimenez-Sanchez 2011*, *Martinon-Torres 2012* oraz *Poellabauer 2013* zastosowano szczepionkę *Infanrix hexa* w koadministracji z 13-walentną szczepionką pneumokokową *Prevenar 13* (antygeny 13 serotypów pneumokoków: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F oraz białko D bezotoczkowego szczepu *Haemophilus influenzae*, toksoid tężcowy, białko CRM197). Natomiast w badaniach *Wysocki 2009* oraz *Merino-Arribas 2017* zastosowano 10-walentną szczepionką pneumokokową *Synflorix* (PHiD-CV) zawierającą po 1 µg serotypów pneumokokowych skoniugowanych z białkiem nośnikowym D - 1, 5, 6B, 7F, 9V, 14, 23F oraz 3 µg serotypu 4 skoniugowanego z białkiem nośnikowym D, oraz pod 3 µg serotypu 18C skoniugowanego z toksoidem tężcowym oraz serotypu 19F skoniugowanego z toksoidem błoniczym, wszystkie adsorbowane na fosforanie glinu 0,5 miligrama Al³⁺ (substancje pomocnicze chlorek sodu, woda do wstrzykiwań).

Tabela 256. Skład szczepionki *Infanrix hexa* zastosowanej w analizowanych badaniach (*Wysocki 2009*, *Gimenez-Sanchez 2011*, *Martinon-Torres 2012*, *Poellabauer 2013*, *Merino-Arribas 2017*)

Skład szczepionki	<i>Infanrix hexa</i>	
Toksoid błonicy	≥30 IU	
Toksoid tężcowy	≥40 IU	
Antygeny <i>Bordetella pertussis</i>	PT	25 µg
	FHA	25 µg
	PRN	8 µg
Antygen powierzchniowy <i>Hepatitis B</i> (HBs, produkt rekombinacji)	10 µg	
Poliowirus (inaktywowany)	typ 1	40 DU
	typ 2	8 DU
	typ 3	32 DU
Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu) związany z toksoidem tężcowym, jako nośnikiem białkowym	10 µg 20-40 µg	

20.6. Ocena wiarygodności badań

20.6.1. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych za pomocą skali JADAD

Tabela 257 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [34]

Kryteria	Badanie
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
Suma max	5/5

Tabela 258 Ocena wiarygodności badań RCT (porównanie Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib) za pomocą skali JADAD (Zepp 2004 [99], Cheng 2004 [14], Arístegui 2003 [4])

Kryteria	Zepp 2004	Cheng 2004	Arístegui 2003
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	1	0	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0	0	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	0	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	0	1
Suma max	3/5	1/5	2/5

Tabela 259 Ocena wiarygodności badań RCT (porównanie Infanrix hexa vs Hexacima) za pomocą skali JADAD (Lanata 2012 [44], Becerra Aquino 2012 [6], Prymula 2018 [67])

Kryteria	Lanata 2012	Becerra Aquino 2012	Prymula 2018
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	1	1	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0	0	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	0	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1	1
Suma max	3/5	3/5	3/5

Tabela 260 Ocena wiarygodności badań RCT (porównanie Pentaxim + HBV vs Hexacima) za pomocą skali JADAD (Ceyhan 2017 [12], Tregnaghi 2011 [87, 88])

Kryteria	Ceyhan 2017	Tregnaghi 2011
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	1	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1
Suma max	3/5	3/5

Tabela 261 Ocena wiarygodności badań RCT dla szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji z ze szczepionkami przeciw pneumokokom i rotawirusom pomocą skali JADAD (Szenborn 2013 [80], Klein 2019 [40])

Kryteria	Klein 2019	Szenborn 2013
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	1	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1
Suma max	3/5	3/5

Tabela 262 Ocena wiarygodności badań RCT dla szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji ze szczepionką przeciw meningokokom (Tejedor 2004 [85], Wysocki 2010 [95], Tejedor 2006 [83], Schmitt 2007 [75])

Kryteria	Tejedor 2004	Wysocki 2010	Tejedor 2006	Schmitt 2007
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	0	1	0	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0	0	0	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	0	0	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1	1	1
Suma max	2/5	3/5	2/5	2/5

Tabela 263 Ocena wiarygodności badań RCT dla szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji ze szczepionką przeciw pneumokokom i meningokokom (Wysocki 2009 [96], Gimenez-Sanchez 2011 [25], Martín-Torres 2012 [47], Poellabauer 2013 [65], Merino-Arribas 2017 [50]) za pomocą skali JADAD

Kryteria	Wysocki 2009	Gimenez-Sanchez 2011	Martín-Torres 2012	Poellabauer 2013	Merino-Arribas 2017
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1	1	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	0	1	0	0	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0	1	1	0	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	0	0	0	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	0	1	0	1
Suma max	2/5	3/5	3/5	1/5	3/5

Tabela 264 Ocena wiarygodności badań RCT dla szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji ze szczepionką przeciw pneumokokom (PCV13) za pomocą skali JADAD (Kieninger 2010 [38], Prymula 2017 [68], Vesikari 2017a [92])

Kryteria	Kieninger 2010	Prymula 2017	Vesikari 2017a
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	1	1	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1	1	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	0	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1	1
Suma max	4/5	4/5	3/5

Tabela 265 Ocena wiarygodności badań RCT dla szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji z RV5 (Ciarlet 2009 [17]) PCV10 (Huu 2013 [31])

Kryteria	Huu 2013	Ciarlet 2009
Czy badanie zostało opisane jako randomizowane?	1	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa?	1	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1	1
Suma max	3/5	3/5

20.6.2. Ocena wiarygodności dla badań randomizowanych wg kryteriów *Cochrane Handbook*

Tabela 266 Ocena wiarygodności badań wg *Cochrane Handbook* [30]

Rodzaje błędów	Źródło błędów	Pytanie
Błąd selekcji (ang. <i>selection bias</i>)	Reguła alokacji pacjentów (ang. <i>sequence generation</i>)	Czy metoda ustalenia kolejności alokacji była prawidłowa i została opisana precyzyjnie?
	Ukrycie reguły alokacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Czy reguła alokacji pacjentów została w odpowiedni sposób ukryta?
Błąd wykonania (ang. <i>performance bias</i>)	Zasłepienie pacjentów oraz personelu oceniającego wyniki	Czy dokładnie opisano wszystkie metody zasłepienia personelu oraz uczestników badania?
Błąd detekcji (ang. <i>detection bias</i>)	Zasłepienie podczas oceny punktów końcowych	Czy dokładnie opisano wszystkie wykorzystane miary do zasłepienia osób oceniających punkty końcowe tak, by nie wiedzieli jaką interwencję otrzymał pacjent w trakcie badania?
Błąd utraty - (ang. <i>attrition bias</i>)	Niekompletne dane końcowe	Czy opisane są wszystkie dane? Czy dokładnie opisano utraty pacjentów z badania wraz z przyczynami?
Błąd raportowania (ang. <i>reporting bias</i>)	Selektywne raportowanie wyników	Czy treść publikacji może wskazywać na brak wybiórczego raportowania wyników?
Inne źródła błędów (ang. <i>other sources of bias</i>)		Czy istnieje prawdopodobieństwo wystąpienia innych błędów nie uwzględnionych w tabeli?
Interpretacja:		
<ul style="list-style-type: none"> • stwierdzenie "Tak" oznacza niskie ryzyko wypaczeń • stwierdzenie "Nie" oznacza wysokie ryzyko wystąpienia błędów systematycznych • stwierdzenie „Niejasne” oznacza nieprecyzyjne lub niewystarczające dane na temat omawianego kryterium. 		

20.6.3. Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Tabela 267 Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE

Rodzaj badania
<ul style="list-style-type: none"> • badanie z randomizacją = jakość wysoka • badanie obserwacyjne = jakość niska • jakiegokolwiek inne dane = jakość bardzo niska
Czynniki obniżające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> • poważne (-1) albo bardzo poważne (-2) ograniczenie jakości badania • ważna niezgodność wyników (-1) • umiarkowana (-1) lub duża (-2) niepewność co do możliwości odniesienia danych • nieprecyzyjne oszacowanie efektów lub zbyt mała liczba danych (-1) • duże prawdopodobieństwo, że część badań na dany temat nie została opublikowana (-1)
Czynniki zwiększające jakość danych
<ul style="list-style-type: none"> • silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >2 (albo <0,5) oszacowane na podstawie zgodnych wyników ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez prawdopodobnych czynników zakłócających mogących zmniejszyć zaobserwowany efekt (+1) • bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym – statystycznie istotne ryzyko względne >5 (albo <0,2) na podstawie danych bezpośrednich, bez poważnych zastrzeżeń co do ich wiarygodności (+2) • wykazanie zależności efektu od dawki (+1) • wszystkie prawdopodobne, ale niewzięte pod uwagę czynniki zakłócające najprawdopodobniej zmniejszyły zaobserwowany efekt (+1)
Przypisy uwzględnione w analizie
<p>¹Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych</p> <p>²Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym</p> <p>³ Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana</p> <p>⁴ Wykazanie zależności efektu od dawki</p>

20.6.4. Ocena wiarygodności dla badań innych niż randomizowane

Skala *Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* dla badań kliniczno-kontrolnych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części: 'Dobór pacjentów' oraz 'Ocena efektów zdrowotnych'. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części 'Czynniki zakłócające.' Max: 9 gwiazdek.

Dobór pacjentów

1. Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?
 - a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. >1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej) *
 - b. tak, np. łączenie rekordów (ang. *record linkage*)⁶ lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów
 - c. brak opisu
2. Reprezentatywność grupy klinicznej
 - a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków *
 - b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona
3. Dobór pacjentów do grupy kontrolnej
 - a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności, co pacjenci w grupie badanej *
 - b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej
 - c. brak opisu
4. Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?
 - a. brak choroby w wywiadzie *
 - b. brak opisu

Czynniki zakłócające

1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *
 - b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)

Ekspozycja

1. Czy ekspozycję na badany czynnik oceniano w sposób obiektywny?
 - a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *
 - b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy *
 - c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia
 - d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna
 - e. brak opisu
2. Czy zastosowano tę samą metodą oceny ekspozycji w grupie klinicznej i kontrolnej?
 - a. tak *
 - b. nie
3. Odsetek pacjentów z brakiem informacji o ekspozycji na czynnik chorobotwórczy
 - a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach *
 - b. opis pacjentów z brakiem odpowiedzi
 - c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu

⁶Łączenie danych zawartych w różnych zbiorach np. historii choroby czy dokumentach statystyki ludności, umożliwiające powiązanie informacji istotnych, ale odległych w czasie lub przestrzeni. Procedura łączenia rekordów pochodzących z różnych zbiorów jest możliwa tylko w oparciu o jednoznaczny system identyfikujący poszczególne osoby.

Skala *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części: ‘Dobór pacjentów’ oraz ‘Ocena efektów zdrowotnych’. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części ‘Czynniki zakłócające.’ Max: 9 gwiazdek.

Dobór pacjentów
<p>1. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?</p> <ul style="list-style-type: none">a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) *b. ustrukturyzowany wywiad *c. spontaniczne raportowanied. brak opisu <p>2. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik</p> <ul style="list-style-type: none">a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (wpisz) w populacji *b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji *c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicyd. brak opisu <p>3. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik</p> <ul style="list-style-type: none">a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji *b. dobrani w inny sposóbc. brak opisu <p>4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania</p> <ul style="list-style-type: none">a. tak *b. Nie
Czynniki zakłócające
<p>1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?</p> <ul style="list-style-type: none">a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) *b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych
<p>1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?</p> <ul style="list-style-type: none">a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby *b. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>) *c. spontaniczne zgłoszenia pacjentówd. brak opisu <p>2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?</p> <ul style="list-style-type: none">a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) *b. nie <p>3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?</p> <ul style="list-style-type: none">a. tak *b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > _____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania *c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < _____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badaniad. nie podano

Tabela 268 Ocena badania (Omeñaca 2005 [61], Omeñaca 2011 [63], Vazquez 2008 [91], Martinon Torres 2015 [48], Rouers 2020 [71]) za pomocą skali NOS (max: 9 gwiazdek)

Pytanie	Vazquez 2008	Omeñaca 2005	Omeñaca 2011	Martinon-Torres 2015	Rouers 2020
Czy kryteria włączenia do grupy klinicznej zostały zdefiniowane we właściwy sposób?					
a. tak, niezależna walidacja kryteriów włączenia (np. > 1 osoba/zapis w dokumentacji medycznej/proces uzyskiwania informacji lub odwołanie do źródła danych pierwotnych takich jak wyniki prześwietleń RTG, <u>odwołanie do dokumentacji medycznej/szpitalnej</u>)	*	*	*	*	*
b. tak, m.in. łączenie rekordów (ang. <i>Record linkage</i>) lub sposób bazujący na zgłoszeniach spontanicznych przez pacjentów					
c. brak opisu					
Reprezentatywność grupy klinicznej					
a. seria kolejnych przypadków/reprezentatywna (w sposób oczywisty) seria przypadków	*	*	*	*	*
b. możliwy błąd selekcji pacjentów do badania/nieokreślona					
Dobór pacjentów do grupy kontrolnej					
a. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tej samej społeczności (szpitala), co pacjenci w grupie badanej	*	*	*	*	*
b. pacjenci z grupy kontrolnej dobrani z tego samego ośrodka, co pacjenci w grupie badanej					
c. brak opisu					
Jak zdefiniowano kryterium włączenia do grupy kontrolnej?					
a. brak choroby w wywiadzie					*dzieci urodzone w terminie
b. brak opisu					

Czynniki zakłócające	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy					
	a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem (wybierz najważniejszy czynnik)					
	b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników	*	*	*	*	*
Ekspozycja	Czy wyniki na dany czynnik podano w sposób obiektywny?					
	a. wiarygodna dokumentacja (m.in. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie szczepienia)	*	*	*	*	*
	b. ustrukturyzowany wywiad, z zaślepieniem przynależności respondenta do grupy					
	c. ustrukturyzowany wywiad, bez zaślepienia					
	d. spontaniczne raportowanie/tylko dokumentacja medyczna					
	e. brak opisu					
	Czy zastosowano tę samą metodę oceny wyników w grupie klinicznej i kontrolnej?					
	a. tak	*	*	*	*	*
	b. nie					
	Odsetek pacjentów z brakiem informacji o odpowiedzi na czynnik chorobotwórczy?					
a. ten sam odsetek pacjentów w obu grupach						
b. brak opisu						
c. różne odsetki w obu grupach lub brak opisu	X	X	X	X	X	
Suma (max. 9 punktów)		7/9	7/9	7/9	7/9	7/9

Tabela 269 Ocena badania (Kemmeren 2017 [36], Lackmann 2004 [43]) za pomocą skali NOS (max: 9 gwiazdek)

	Pytanie	Kemmeren 2017	Lackmann 2004
Dobór pacjentów	W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?		
	a. wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych)*		
	b. ustrukturyzowany wywiad*	*	*
	c. spontaniczne raportowanie		
	d. brak opisu		
	Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik		
	a. w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji*	*	*
	b. w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji*		
	c. wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy		
	d. brak opisu		
	Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik		
	a. dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji*	*	*
b. dobrani w inny sposób			
c. brak opisu			
Czynniki zakłócające	Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania		
	a. tak*		
	b. nie	X	X
	Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?		
	a. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający)*	*	*
	b. grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)*		
Ocena efektów zdrowotnych	Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?		
	a. tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby*		
	b. łączenie rekordów (ang. <i>rekord linkage</i>)*		
	d. spontaniczne zgłoszenia pacjentów	X	X
	e. brak opisu		
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?		
a. tak (wybierz adekwatny czas obserwacji)*	*	*	
b. nie			

Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?		
a. tak*	*	*
b. niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania*		
c. odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania		
d. nie podano		
Suma (max. 9 punktów)	6/9	6/9

Skala NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej. Każde pytanie jest punktowane, 1 oznacza odpowiedź twierdzącą (TAK), natomiast 0 oznacza odpowiedź przeczącą (NIE). Im większa uzyskana liczba punktów tym badanie charakteryzuje się wyższą wiarygodnością.

Tabela 270 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie bez grupy kontrolnej)

Kryteria	Liczba punktów (1/0)
1. Czy badanie zostało opisane jako wielośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjnie określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekwentnie (kolejno)?	
7. Czy jasno zostały opisane wyniki z badania?	
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (np. ze względu na stopień zaawansowania choroby)?	
Suma	

Tabela 271 Ocena wiarygodności badań wg NICE (Lin 2012 [45])

Kryteria	Lin 2012	Puente 2020
1. Czy badanie zostało opisane jako wielośrodkowe?	0	1
2. Czy cel (hipoteza badawcza) został jasno i precyzyjnie określony?	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badania zostały precyzyjnie sformułowane?	1	0*
4. Czy punkty końcowe w badaniu zostały jasno opisane?	1	1
5. Czy badanie zostało zaprojektowane jako prospektywne?	1	1
6. Czy pacjenci włączani do badania byli rekrutowani konsekwentnie?	0	1
7. Czy jasno zostały opisane wyniki z badania?	1	1
8. Czy wyniki zostały przedstawione w podgrupach pacjentów (m.in. ze względu na stopień zaawansowania choroby)?	0	0
Suma	5/8	6/8

* Brak restrykcyjnych kryteriów włączenia/wykluczenia – przegląd całej populacji

20.7. Skala oceny jakości badań wtórnych (kryteria Cook'a)

Tabela 272 Kryteria Cook'a

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	
Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych:	
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	

20.7.1. Ocena jakości przeglądów systematycznych w skali AMSTAR 2

Tabela 273 Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 [76]

Pytanie	Komentarz	Odpowiedź
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schematu PICO?	<p>W przypadku odpowiedzi TAK, pytania/kryteria powinny zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Populację; • Interwencję; • Komparator; • Punkty końcowe • Ramy czasowe (opcjonalnie) 	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody oceny były ustalone przed przeprowadzeniem przeglądu, a raport uzasadnia wszelkie znaczące odstępstwa z protokołu?	<p>W przypadku odpowiedzi „częściowo tak” protokół powinien zawierać następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pytanie badawcze; • Strategię wyszukiwania; • Kryteria włączenia/wykluczenia; • Ocena ryzyka błędów <p>W przypadku odpowiedzi „tak” protokół powinien dodatkowo zawierać następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plan metaanalizy/syntezy (jeśli dotyczy); • Plan badania przyczyn heterogeniczności • Uzasadnienie wszelkich odchyżeń od protokołu 	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
3. Czy autorzy przeglądu przedstawili kryteria włączenia rodzaju badań?	<p>W przypadku odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać przynajmniej jeden z następujących elementów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyjaśnienie dotyczące włączenia tylko RCTs; • lub wyjaśnienie dotyczące włączenia tylko nRCTs, • lub wyjaśnienie dotyczące włączenia zarówno RCTs jak i nRCTs. 	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
4. Czy autorzy przeglądu przeprowadzili kompleksową strategię wyszukiwania?	<p>W przypadku odpowiedzi „częściowo tak” autorzy przeglądu powinni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dokonać wyszukiwania w przynajmniej 2 bazach (odpowiednich do pytania badawczego); • Przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania; • Uzasadnić zastosowane ograniczenia (np. język). <p>W przypadku odpowiedzi „tak” autorzy przeglądu powinni dodatkowo:</p> <p>Przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań;</p> <p>Przeszukać rejestry badań;</p>	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Komentarz	Odpowiedź
	Skonsultować się/zawrzeć opinię ekspercką w danej dziedzinie; Przeszukać „szarą literaturę” (w stosowanych przypadkach); Przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu 24 msc od zakończenia przeglądu	
5. Czy autorzy przeglądu przeprowadzili selekcję badań dwuetapowo (wykonana przez przynajmniej 2 osoby)?	W przypadku odpowiedzi „tak” powinny zostać spełnione następujące założenia: <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja badań do przeglądu powinna być dokonana niezależnie przez przynajmniej 2 osoby i powinni oni uzyskać konsensus co do tego, które badania zostaną włączone; • Selekcja badań do przeglądu powinna być dokonana niezależnie przez 2 osoby i powinni oni uzyskać przynajmniej dobrą zgodność ($\geq 80\%$), a pozostała część badań powinna zostać wybrana przez jedną osobę. 	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
6. Czy autorzy przeglądu przeprowadzili ekstrakcję danych dwuetapowo (wykonana przez przynajmniej 2 osoby)?	W przypadku odpowiedzi „tak” powinny zostać spełnione następujące założenia: <ul style="list-style-type: none"> • Ekstrakcja danych z włączonych badań do przeglądu powinna być dokonana przez 2 osoby i powinni oni uzyskać konsensus co do tego, które dane z badań zostaną wyekstrahowane; • Ekstrakcja danych z włączonych badań do przeglądu powinna być dokonana przez 2 osoby i powinni oni uzyskać co najmniej dobrą zgodność ($\geq 80\%$) 	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych wraz z powodami ich wykluczenia?	W przypadku odpowiedzi „częściowo tak” autorzy przeglądu powinni: <ul style="list-style-type: none"> • Przedstawić pełną listę potencjalnych badań, które przeczytane były po pełnym tekście, lecz wykluczone z przeglądu; W przypadku odpowiedzi „tak” autorzy przeglądu dodatkowo powinni: <ul style="list-style-type: none"> • Uzasadniono powody wykluczenia z przeglądu każdego potencjalnego badania 	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie
8. Czy autorzy przeglądu szczegółowo opisali badania włączone do przeglądu?	W przypadku odpowiedzi „częściowo tak” autorzy przeglądu powinni: <ul style="list-style-type: none"> • Podać populację • Podać interwencję • Podać komparatory • Podać punkty końcowe • Podać metodykę badań W przypadku odpowiedzi „tak” autorzy przeglądu powinni oprócz odpowiedzi dla częściowo tak” uwzględnić: <ul style="list-style-type: none"> • Szczegółowy opis populacji; • Szczegółowy opis interwencji (w tym dawkowanie); • Szczegółowy opis komparatorów (w tym dawkowanie); • Warunki w jakich przeprowadzono badania; • Ramy czasowe okresu obserwacji 	<input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie

Pytanie	Komentarz	Odpowiedź
<p>9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach?</p>	<p>RCT: W przypadku odpowiedzi „częściowo tak” autorzy przeglądu powinni przeprowadzić ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego z uwzględnieniem ?</p> <ul style="list-style-type: none"> • nieukryta alokacja pacjentów <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak zaślepienia pacjentów o badaczy podczas oceny punktów końcowych (niewymagane dla obiektywnych punktów końcowych np. śmiertelność całkowita) <p>W przypadku odpowiedzi „tak” autorzy przeglądu powinni przeprowadzić ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego z uwzględnieniem?</p> <ul style="list-style-type: none"> • błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> • selektywne raportowanie wyników lub analiz specyficznych punktów końcowych <p>nRCT: W przypadku odpowiedzi „częściowo tak” autorzy przeglądu powinni przeprowadzić ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego z uwzględnieniem?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obecności czynników zakłócających; • Błędów selekcji <p>W przypadku odpowiedzi „tak” autorzy przeglądu powinni przeprowadzić ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego z uwzględnieniem?</p> <ul style="list-style-type: none"> • metody używane do pomiaru w celu ustalenia ekspozycji lub punktów końcowych; <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> • selektywne raportowanie wyników lub analiz specyficznych punktów końcowych 	<p><input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Włączając tylko nRCT/RCT</p>
<p>10. Czy autorzy raportowali źródła finansowania badań włączonych do opracowania?</p>	<p>W przypadku odpowiedzi „tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • podano informacje o źródle finansowania każdego włączonego badania oraz również informacje o braku takich danych 	<p><input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie</p>
<p>11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednie metody statystyczne do połączenia wyników?</p>	<p>RCT: W przypadku odpowiedzi „tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie; <ul style="list-style-type: none"> o i zastosowano odpowiednią metodę do przeprowadzenia metaanalizy z badań uwzględniając heterogeniczność jeśli występuje między nimi; o i określenie przyczyn heterogeniczności <p>nRCT: W przypadku odpowiedzi „tak”:</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> nie przeprowadzono metaanalizy</p>

Pytanie	Komentarz	Odpowiedź
	<ul style="list-style-type: none"> • przegląd zawiera uzasadnienie dla syntezy danych w metaanalizie; <ul style="list-style-type: none"> o i zastosowano odpowiednią metodę do przeprowadzenia metaanalizy z badań uwzględniając heterogeniczność jeśli występuje między nimi; o i dokonano syntezy wyników z badań nRCT, z uwzględnieniem dopasowania dla czynników zakłócających zamiast wykonania syntezy surowych danych lub w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w raporcie zamieszczono uzasadnienie syntezy surowych danych 	
<p>12. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego z poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innej syntezy danych?</p>	<p>W przypadku odpowiedzi „tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uwzględniono RCT tylko z niskim ryzykiem błędu systematycznego; • w przypadku uwzględnienia RCT i/lub nRCT o zróżnicowanych błędach systematycznych, autorzy przeglądu dokonali oceny potencjalnego wpływu ryzyka błędu systematycznego na oszacowany efekt 	<p><input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie dotyczy (nie przeprowadzono metaanalizy)</p>
<p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego z badań włączonych do przeglądu na etapie formułowania wniosków/dyskusji?</p>	<p>W przypadku odpowiedzi „tak”:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Uwzględniono RCT tylko z niskim ryzykiem błędu systematycznego; • w przypadku włączenia RCT o umiarkowanym lub wysokim ryzyku wystąpienia błędu systematycznego, przedyskutowano ich wpływ na wyniki przeglądu 	<p><input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie</p>
<p>14. Czy autorzy dyskusji wyjaśnili i przedyskutowali heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku gdy nie odnotowano heterogeniczności w wynikach przeglądu; • w przypadku wystąpienia heterogeniczności autorzy przeglądu zbadali jej źródła i omówili ich wpływ na wyniki przeglądu 	<p><input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie</p>
<p>15. Czy w przypadku wykonania ilościowej syntezy danych poddano ocenę błąd publikacji oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku gdy wynik oceny błęd publikacji przedstawiono graficznie lub na wykresie lub wykonano test statystyczny i omówiono jego potencjalny wpływ na wyniki przeglądu? 	<p><input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie dotyczy (brak metaanalizy)</p>
<p>16. Czy autorzy przeglądu przedstawili źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem?</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Autorzy przeglądu przedstawili informacje o braku konfliktu interesów • autorzy przeglądu przedstawili wszystkie źródła finansowania i omówili postępowanie w przypadku wystąpienia potencjalnego konfliktu interesów 	<p><input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie</p>

Według autorów narzędzia AMSTAR 2 krytycznymi/kluczowymi domenami/pozycjami są:

- zarejestrowanie protokołu przed przeprowadzeniem przeglądu (pytanie 2);
- poprawnie przeprowadzona strategia wyszukiwania (pytanie 4);
- uzasadnienie przyczyn wykluczenia poszczególnych badań z przeglądu (pytanie 7);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (ang. *risk of bias*) każdego z badań włączonych do przeglądu (pytanie 9);
- poprawność metod analitycznych zastosowanych w metaanalizie (pytanie 11);
- uwzględnienie ryzyka wystąpienia błędu systematycznego podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13);
- ocena ryzyka wystąpienia błędu publikacji (ang. *publication bias*) i jego wpływu na wynik metaanalizy (pytanie 15).

Tabela 274. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2

Ocena wiarygodności	Warunki	Wyjaśnienie
Wysoka	Brak negatywnych odpowiedzi lub 1 negatywna w domenie uznanej za niekrytyczną.	Przegląd systematyczny zawiera dokładne i wyczerpujące podsumowanie wyników dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Umiarkowana	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie uznanych za niekrytyczne*.	Przegląd systematyczny może zawierać dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań włączonych do przeglądu systematycznego.
Niska	Jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej [^] bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada wadę krytyczną i może nie zawierać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań w zakresie pytania klinicznego.
Krytycznie niska	Więcej niż jedna negatywna odpowiedź w domenie krytycznej bez względu na liczbę negatywnych odpowiedzi w domenach niekrytycznych.	Przegląd systematyczny posiada >1 wadę krytyczną i nie powinien być źródłem odniesienia w celu dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

*wielokrotność niekrytycznych słabości może zmniejszyć wiarygodność przeglądu oraz może przyczynić się do obniżenia jej oceny z umiarkowanej na niską; [^]za domeny krytyczne uznawane są pytania: 2, 4, 7, 9, 11, 13, 15

Tabela 275 Skala AMSTAR 2 (Tozzi 2007 [86], Dhillon 2010 [20], Bulik 2018 [9])

Domeny	Tozzi 2007	Dhillon 2010	Bulik 2018
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schemat PICO?	TAK	TAK	TAK
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody oceny były ustalone przed przeprowadzeniem przeglądu, a raport uzasadnia wszelkie znaczące odstępstwa z protokołu?	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu przedstawili kryteria włączenia rodzaju badań?	NIE	TAK	NIE
4. Czy autorzy przeglądu przeprowadzili kompleksową strategię wyszukiwania?	NIE	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK
5. Czy autorzy przeglądu przeprowadzili selekcję badań dwuetapowo (wykonana przez przynajmniej 2 osoby)?	NIE	NIE	NIE
6. Czy autorzy przeglądu przeprowadzili ekstrakcję danych dwuetapowo (wykonana przez przynajmniej 2 osoby)?	NIE	NIE	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych wraz z powodami ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu szczegółowo opisali badania włączone do przeglądu?	TAK	NIE	TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach?	NIE	NIE	NIE
10. Czy autorzy raportowali źródła finansowania badań włączonych do opracowania?	TAK	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednie metody statystyczne do połączenia wyników?	NIE	NIE	NIE
12. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego z poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innej syntezy danych?	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego z badań włączonych do przeglądu na etapie formułowania wniosków/dyskusji?	NIE	NIE	NIE
14. Czy autorzy dyskusji wyjaśnili i przedyskutowali heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu?	NIE	NIE	NIE
15. Czy w przypadku wykonania ilościowej syntezy danych poddano ocenę błąd publikacji oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki?	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY	NIE DOTYCZY
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem?	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

Kolorem czerwonym zaznaczono domeny krytyczne

Tabela 276 Skala AMSTAR 2 (Chiappini 2019 [16], Dolhain 2019 [22], Dolhain 2020 [21], Mukherjee 2021 [101])

Domeny	Chiappini 2019	Dolhain 2019	Dolhain 2020	Mukherjee 2021
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schemat PICO?	TAK	TAK	TAK	TAK
2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody oceny były ustalone przed przeprowadzeniem przeglądu, a raport uzasadnia wszelkie znaczące odstępstwa z protokołu?	NIE	NIE	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu przedstawili kryteria włączenia rodzaju badań?	NIE	NIE	NIE	TAK
4. Czy autorzy przeglądu przeprowadzili kompleksową strategię wyszukiwania?	CZĘŚCIOWO TAK	NIE [^]	NIE	CZĘŚCIOWO TAK
5. Czy autorzy przeglądu przeprowadzili selekcję badań dwuetapowo (wykonana przez przynajmniej 2 osoby)?	NIE	TAK	NIE	TAK
6. Czy autorzy przeglądu przeprowadzili ekstrakcję danych dwuetapowo (wykonana przez przynajmniej 2 osoby)?	NIE	NIE	NIE	TAK
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych wraz z powodami ich wykluczenia?	NIE	NIE	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu szczegółowo opisali badania włączone do przeglądu?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK	NIE
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach?	NIE	NIE	NIE	TAK
10. Czy autorzy raportowali źródła finansowania badań włączonych do opracowania?	NIE	NIE	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednie metody statystyczne do połączenia wyników?	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	TAK
12. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego z poszczególnych badań na wyniki metaanalizy lub innej syntezy danych?	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	TAK
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego z badań włączonych do przeglądu na etapie formułowania wniosków/dyskusji?	NIE	NIE	NIE	TAK
14. Czy autorzy dyskusji wyjaśnili i przedyskutowali heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu?	NIE	NIE	NIE	TAK
15. Czy w przypadku wykonania ilościowej syntezy danych poddano ocenie błąd publikacji oraz przeanalizowano jego prawdopodobny wpływ na wyniki?	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*	NIE
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem?	TAK	TAK	TAK	TAK
Jakość przeglądu systematycznego (podsumowanie oceny)	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA	KRYTYCZNIE NISKA

■ Kolorem czerwonym zaznaczono domeny krytyczne; * przegląd nie zawierał metaanaliz; [^]1 baza Pubmed

20.8. Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach

Poniżej przedstawiono ocenę zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ z dn. 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [72].

Tabela 277 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [72]

Parametr		Komentarz
1. Opis problemu zdrowotnego uwzględniający przegląd dostępnych w literaturze naukowej: ▪ wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 3; 3.5
2. Opis technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD Rozdział 5
3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5 - 16
4. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu, o którym mowa w pkt 3, w zakresie:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 2.3
a. charakterystyki populacji, w której prowadzone były badania;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5 - 16
b. charakterystyki technologii zastosowanych w badaniach,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5 - 16, 20.5
c. parametrów skuteczności i bezpieczeństwa, stanowiących przedmiot badań,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5 - 16
d. metodyki badań	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5 - 16
5. Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria, o których mowa w pkt 4 lit. a i b.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 3
Przegląd, o którym mowa w pkt 3, zawiera:		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD: Rozdział 3.7 AKL: Rozdział 5 - 16, 19
2. zgodność kryterium, o którym mowa w pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	<input checked="" type="checkbox"/>	APD: Rozdział 5 AKL: Rozdział 2.3, 5 - 16, 19
Przegląd, o którym mowa w pkt 3, zawiera:		

1. porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi;	<input checked="" type="checkbox"/>	APD: Rozdział 5 AKL: Rozdział 5 - 9
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 0
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 20.1, 20.2
4. opis procesu selekcji badań, w szczególności liczby doniesień naukowych wykluczonych w poszczególnych etapach selekcji oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów – w postaci diagramu;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 20.3
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu, w postaci tabelarycznej, z uwzględnieniem:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5 - 16
a. opisu metodyki badania, w tym wskazania, czy dane badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej:	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5.2- 16.2
➤ wykazanie wyższości wnioskowanej technologii nad technologią opcjonalną;	<input type="checkbox"/>	AKL Nie dotyczy
➤ wykazanie równoważności technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnej,	<input type="checkbox"/>	AKL Nie dotyczy
➤ wykazanie, że technologia wnioskowana jest nie mniej skuteczna od technologii opcjonalnej,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5- 7
b. kryteriów selekcji osób podlegających rekrutacji do badania,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5 - 16
c. opisu procedury przypisania osób badanych do technologii,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5 - 16
d. charakterystyki grupy osób badanych,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5 - 16
e. charakterystyki procedur, którym zostały poddane osoby badane,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5 - 16
f. wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5 - 16
g. informacji na temat odsetka osób, które przestały uczestniczyć w badaniu przed jego zakończeniem,	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5 - 16
h. wskazania źródeł finansowania badania.	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5 - 16
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej;	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 5 - 16
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku, pochodzące w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (<i>European Medicines Agency</i>) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (<i>Food and Drug Administration</i>).	<input checked="" type="checkbox"/>	AKL Rozdział 17
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	<input type="checkbox"/>	Nie dotyczy

<p>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</p>	<input checked="" type="checkbox"/>	
<p>Analiza o której mowa musi zawierać:</p>		
<p>➤ dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji</p>	<input checked="" type="checkbox"/>	<p>APD Rozdział 10 AKL Rozdział 21</p>
<p>➤ wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.</p>	<input checked="" type="checkbox"/>	<p>AKL Rozdział 21</p>

21. REFERENCJE

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Warszawa, sierpień 2016.
2. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4330.12.2020: Wniosek o objęcie refundacją szczepionki Hexacima (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (rDNA), poliomyelitis i haemophilus typ b) we wskazaniu: szczepienie pierwotne i uzupełniające niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B), poliomyelitis oraz inwazyjnym zakażeniem wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (Hib).
3. Agjer, M. S., Chollet, N., Bediou, E., Boyer Gervoise, M. and Jonville-Bera, A. P. Transient major hypothermia associated with acetaminophen: A pediatric case report and literature review. *Archives de Pédiatrie*. 2019. 26(6):358-360.
4. Aristegui J, Del RR, Díez DJ, Marés J, Casanovas JM, García CP, et al. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the *Haemophilus influenzae* type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 21: 3593-3600, 2003.
5. Baldo V, Bonanni P, Castro M, Gabutti G, Franco E, Marchetti F, et al. Combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-haemophilus influenzae type b vaccine – *Infanrix hexa*, Twelve years of experience in Italy. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. January 2014;10:1, 129-137.
6. Becerra Aquino AG, Brito MG, Doniz CE, Herrera JF, Macías M, Zambrano B, et al. A fully liquid DTPa-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. *Vaccine*. 2012 Oct 3;30(43): 6482-500.
7. Bernatowska E. Szczepionki wysokoskojarzone – nowy plan strategiczny dla szczepień obowiązkowych w Programie Szczepień Ochronnych. *Standardy medyczne* 2001, t.8, 893-908.
8. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons In meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997; 50 (6).
9. Bulik NB, Busca C, Farcas A, Oniga O. Hexavalent vaccine in europe: safety data from the randomized clinical trials. *Farmacia*, 2018, Vol. 66, 3.
10. Canadian Immunization Guide: Part 1 – Key Immunization Information. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-13-recommended-immunization-schedules.html> [data ostatniego dostępu: 12.01.2021]
11. Carmona Martínez A, Prymula R, Miranda Valdivieso M, Otero Reigada MDC, Merino Arribas JM, Brzostek J, et al. Immunogenicity and safety of 11- and 12-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccines (11vPHiD-CV, 12vPHiD-CV) in infants: Results from a phase II, randomised, multicentre study. *Vaccine*. 2019 Jan 3;37(1):176-186.
12. Ceyhan M, Yildirim İ, Tezer H, Devrim İ, Feroldi E. A fully liquid DTPa-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Turkish infants and toddlers. *Turk J Med Sci*. 2017 Aug 23;47(4):1247-1256.
13. Charakterystyka produktu Leczniczego *Infanrix hexa*; Data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu ChPL: 03/09/2020; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/infanrix-hexa> [data ostatniego dostępu: 07.01.2021]
14. Cheng HK, Rajadurai VS, Amin Z, Sriram B, Yee MF, Han HH, et al. Safety A. Immunogenicity and reactogenicity of two regimens of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio and *Haemophilus influenzae* type b vaccines administered to infants primed at birth with hepatitis B vaccine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 35: 683-692, 2004.
15. Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, Knuf M, Bernal N, Aristegui J, et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable *haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 28: 5109-5118, 2009.
16. Chiappini, E., Petrolini, C., Caffarelli, C., Calvani, M., Cardinale, F., Duse, M., Licari, A., Mantù, S., Martelli, A., Minasi, D., Miraglia Del Giudice, M., Pajno, G. B., Pietrasanta, C., Pagni, L., Tosca, M. A., Mosca, F. and Marzella, G. L. Hexavalent vaccines in preterm infants: an update by Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Ital J Pediatr*. 2019. 45(1):143.
17. Ciarlet M, He S, Lai S, Petrecz M, Yuan G, Liu GF, et al. Concomitant use of the 3-dose oral pentavalent rotavirus vaccine with a 3-dose primary vaccination course of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-*Haemophilus influenzae* type b vaccine: immunogenicity and reactogenicity. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Mar;28(3):177-81.
18. Cook DJ, Greengold NL, Ellrod AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines. *Ann Intern Med*. 1997 Aug 1;127(3):210-6.
19. Deeks JJ, Higgins JPT, Statistical algorithms in Review Manager 5, Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration August 2010 [Supplementary material to Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0].

20. Dhillon S. DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine (Infanrix hexa™) A review of its use as primary and booster vaccination. *Drugs* 70: 1021-1058, 2010.
21. Dolhain, J., Janssens, W., Dindore, V. and Mihályi, A. Infant vaccine co-administration: review of 18 years of experience with GSK's hexavalent vaccine co-administered with routine childhood vaccines. *Expert Review of Vaccines*. 2020. 19(3):419-443.
22. Dolhain, J., Janssens, W., Sohn, W. Y., Dindore, V. and Mukherjee, P. Integration of hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B virus, inactivated poliomyelitis and *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine within existing national recommendations following a birth dose of monovalent hepatitis B virus vaccine: results of a systematic review in the Asia Pacific region. *Expert Review of Vaccines*. 2019. 18(9):921-933.
23. Esposito S, Tagliabue C, Bosis S, Ierardi V, Gambio M, Principi N. Hexavalent vaccines for immunization in paediatric age. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20 (suppl 3):76-83.
24. EUnetHTA – European network for Health Technology Assessment: GUIDELINE COMPARATORS& COMPARISONS: Direct And Indirect Comparisons, Nov 2013.
25. Gimenez Sanchez F, Kieninger DM, Kueper K, Martinon TF, Bernaola E, Diez DJ, et al. Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and *Haemophilus influenzae* type b when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 29: 6042-6048, 2011.
26. Gorczyca D, Schwirten U. Sensorimotor polyneuropathy after hexavalent vaccination. *Scand J Infect Dis* 2014, 46: 66-68.
27. Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE) Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal* 2004;328:1490-1494.
28. Heininger U, Sanger R, Jacquet JM, Schuerman L. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and *Haemophilus influenzae* type b conjugate combination vaccine in the second year of life: Safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine* 25: 1055-1063, 2007.
29. Heininger U, Schlassa D. Two Distinct Episodes Of Whooping Cough Caused By Consecutive Bordetella Pertussis And Bordetella Parapertussis Infections In A Fully Immunized Healthy Boy. *Pediatr Infect Dis J*. 2016 Nov;35(11):1275-1276.
30. Higgins JPT, JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Chichester (UK): John Wiley & Sons, March 2011. Available from www.cochrane-handbook.org, 2011.
31. Huu TN, Toan NT, Tuan HM, Viet HL, Le Thanh Binh P, Yu TW, et al. Safety and reactogenicity of primary vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine in Vietnamese infants: a randomised, controlled trial. *BMC Infect Dis*. 2013; 21:13-93.
32. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis, March 2009 (www.cadth.ca)
33. Jackowska T. Stanowisko konsultanta krajowego w dziedzinie pediatrii dotyczące propozycji zmian w Programie Szczepień Ochronnych w 2019 roku. Analiza przypadków/ *Pediatrics* 2/2018, 8-11. <http://www.owptp.pl/wp-content/uploads/2018/07/Stanowisko-KK-w-sprawie-zmian-PSO-2019.pdf> [data ostatniego dostępu: 22.01.2021]
34. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
35. [REDACTED]
36. Kemmeren JM, van der Maas NA, de Melker HE. Comparison of the tolerability of newly introduced childhood vaccines in the Netherlands. *Eur J Pediatr* 2017, 176: 757-768.
37. Kienast AK, Mentze D, Hoeger PH. Nicolau's syndrome induced by intramuscular vaccinations in children: report of seven patients and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 2008 Aug;33(3):553-8.
38. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine* 2010;28:4192-203.
39. Kim YK, Vidor E, Kim HM, Shin SM, Lee KY, Cha SH, et al. Study Group. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTPa-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine compared with the standard of care in infants in the Republic of Korea. *Vaccine*. 2017 Jul 13;35(32):4022-4028.
40. Klein NP, Abu-Elyazeed R, Cheuvar B, Janssens W, Mesaros N. Immunogenicity and safety following primary and booster vaccination with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus and *Haemophilus influenzae* type b vaccine: a randomized trial in the United States. *Hum Vaccin Immunother*. 2019. 15(4):809-821.
41. Knuf M, Szenborn L, Moro M, Petit C, Bernal N, Bernard L, et al. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable *haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis J* 28: 597-5108, 2009.

42. Komunikat do Fachowych Pracowników Ochrony Zdrowia, Warszawa 27.03.2018r.
<http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/DHCP%20szczepionki%20GSK.pdf> [data ostatniego dostępu: 22.01.2021]
43. Lackmann GM. Comparative investigation of the safety of hexavalent vaccines for primary scheduled infant immunizations in Germany over time period of 2 years. *Med Sci Monit* 2004; 10(9): P196-98.
44. Lanata C, Zambrano B, Ecker L, Amemiya I. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Vaccine at 2-4-6 Months of Age in Peru. *J Vaccines Vaccin* 2012, 3:1
45. Lin T-Y, Lu CY, Chang LY, Chiu CH, Huang YC, Bock HL, et al. Immunogenicity and safety of 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with routine childhood vaccines in Taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association* (2012) 111, 495-503.
46. Mantadakis E, Thomaids S, Efraimidou EN, Ramatani A, Chatzimichael A. Transient hepatitis B surface antigen circulation after Infanrix-Hexa: a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr*. 2010 Sep;169(9): 1139-4.
47. Martinón-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Gurtman A, Bernola E, Díez-Domingo J, Carmona A, et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with meningococcal C-tetanus toxoid conjugate and other routine pediatric vaccinations: immunogenicity and safety. *Pediatr Infect Dis J* 31: 392-399, 2012.
48. Martinón-Torres F, Czajka H, Center KJ, Wysocki J, Majda-Stanisławska E, Omeñaca F, et al. 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) in Preterm Versus Term Infants. *Pediatrics*. 2013 Apr;133(4):e876-86.
49. Mazurowska-Magdzik W. Szczepionki monowalentne i poliwalentne (skojarzone), wady i zalety ich stosowania. *Przegląd Pediatryczny*. 2001;31(2):103-106.
50. Merino Arribas JM, Carmona Martínez A, Horn M, Perez Porcuna XM, Otero Reigada MD, Marès Bermúdez J, et al. Safety and Immunogenicity of the Quadrivalent Meningococcal Serogroups A, C, W and Y Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine Coadministered With Routine Childhood Vaccines in European Infants: An Open, Randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Apr;36(4):e98-e107.
51. Merino Arribas JM, Carmona Martínez A, Horn M, Perez Porcuna XM, Otero Reigada MDC, Marès Bermúdez J, et al. Immunogenicity and Reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib and PHiD-CV When Co-Administered with MenACWY-TT in Infants: Results of an Open, Randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Jul;37(7):704-714.
52. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med*. 2009; 151: 264–269.
53. Najwyższa Izba Kontroli. Informacja o wynikach kontroli SYSTEM SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH DZIECI. LKR.410.015.00.2015:
<https://www.nik.gov.pl/plik/id,10407,wp,12736.pdf>, ostatni dostęp: 22.01.2021.
54. National Immunisation Program Schedule. Australia. 1 July 2020.
<https://www.health.gov.au/sites/default/files/documents/2020/09/national-immunisation-program-schedule-for-all-people.pdf> [data ostatniego dostępu: 22.01.2021]
55. Newcombe R., 1998. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statist. Med.* 17, 873–890.
56. NHS 2020; The routine immunisation schedule from June 2020.
https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/899423/PHE_Complete_1_mmunisation_Schedule_Jun2020_03.pdf [data ostatniego dostępu: 22.01.2021]
57. Niemcy – Kalendarz Szczepień STIKO, 2020/2021;
https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Impfkalender/Impfkalender_node.html [data ostatniego dostępu: 22.01.2021]
58. Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, Rodríguez-Tenreiro Sánchez C, Martinón-Torres F. New perspectives for hexavalent vaccines. *Vaccine*. 2017 Jul 1. pii: S0264-410X(17)30860-5.
59. Omeñaca F, García-Sicilia J, Boceta R, García-Corbeira P. Hepatitis B response of premature infants after primary and booster immunisation with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus/haemophilus influenzae type B vaccine. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010: 802503, 2010.
60. Omeñaca F, García-Sicilia J, Boceta R, Sistiaga-Hernando A, García-Corbeira P. Antibody persistence and booster vaccination during the second and fifth years of life in a cohort of children who were born prematurely. *Pediatr Infect Dis J* 26: 824-829, 2007.
61. Omeñaca F, García-Sicilia J, García-Corbeira P, Boceta R, Romero A, Lopez G, et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and *Haemophilus influenzae* type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics* 116: 1292-1298, 2005.
62. Omeñaca F, García-Sicilia J, García-Corbeira P, Boceta R, Torres V. Antipolynibosyl ribitol phosphate response of premature infants to primary and booster vaccination with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus/*Haemophilus influenzae* type b vaccine. *Pediatrics* 119: e179-e185, 2007.
63. Omeñaca F, Merino JM, Tejedor JC, Constantopoulos A, Papaevangelou V, Kafetzis D, et al. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 128: e290-e298, 2011.

64. Pichichero ME, Blatter MM, Reisinger KS, Harrison CJ, Johnson CE, Steinhoff MC, et al. Impact of a birth dose of hepatitis B vaccine on the reactogenicity and immunogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b combination vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2002 Sep; 21 [9]: 834-9
65. Poellbauer EM, Pavlova BG, Fritsch S, Singer J, Neubauer C, Doralt J, et al. Single priming dose of meningococcal group C conjugate vaccine (NeisVac-C[R]) in infants. *Vaccine* 2013, 31: 3611-3616.
66. Program Szczepień Ochronnych na rok 2021. Załącznik do komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 22 grudnia 2020 r. [poz. 117]: <https://www.gov.pl/web/gis/program-szczepien-ochronnych-2021-nowelizacja> [ostatni dostęp 29.01.2021].
67. Prymula R, Kieninger D, Feroldi E, Jordanov E, B'Chir S, DaCosta X. Immunogenicity and Safety of Primary and Booster Vaccinations of a Fully Liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T Hexavalent Vaccine in Healthy Infants and Toddlers in Germany and the Czech Republic. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Aug;37[8]:823-830.
68. Prymula R, Szenborn L, Siltverdal SA, Wysocki J, Albrecht P, Traskine M, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of two investigational pneumococcal protein-based vaccines: Results from a randomized phase II study in infants. *Vaccine* 2017, 35: 4603-4611.
69. Punte, I, Verheest, C., Hanssens, L. and Dolhain, J. Safety profile of Infanrix hexa—17 years of GSK's passive post-marketing surveillance. *Expert Review of Vaccines*. 2020. 19[8]:771-779.
70. Recommended Child and Adolescents Immunization Schedule for ages 18 years or younger, United States 2020. <https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/child/0-18yrs-child-combined-schedule.pdf> [data ostatniego dostępu: 22.01.2021]
71. Rouers, E. D. M., Bruijning-Verhagen, P. C. J., van Gageldonk, P. G. M., van Dongen, J. A. P., Sanders, E. A. M. and Berbers, G. A. M. Association of Routine Infant Vaccinations With Antibody Levels Among Preterm Infants. *Jama*. 2020. 324[11]:1068-1077.
72. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Warszawa, dnia 13 stycznia 2021 r.; <https://dziennikustaw.gov.pl/D2021000007401.pdf>
73. Saenger R, Mäechler G, Potreck M, Zepp F, Knuf M, Habermehl P, et al. Booster vaccination with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in the second year of life is as safe as concomitant DTPa-IPV/Hib + HBV administered separately. *Vaccine* 23: 1133-1143, 2005.
74. Schemat immunizacji w Nowej Zelandii 2020 (New Zealand Immunisation Schedule). <http://www.health.govt.nz/our-work/preventative-health-wellness/immunisation/new-zealand-immunisation-schedule> [data ostatniego dostępu: 22.01.2021]
75. Schmitt HU, Mäechler G, Habermehl P, Knuf M, Saenger R, Begg N, et al. Immunogenicity, reactogenicity, and immune memory after primary vaccination with a novel Haemophilus influenzae-Neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccine. *Clin Vaccine Immunol* 14: 426-434, 2007.
76. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 2017; 358: j4008.
77. Skala NICE. Quality assessment for Case series. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/documents/appendix-4-quality-of-case-series-form2> [data ostatniego dostępu: 22.01.2021]
78. Sonczyk-Zapała A, Król M, Borszewska-Kornacka MK. Vaccination in newborns below 1000 g before discharge - Complication following vaccination, case report. Szczepienia u noworodków poniżej 1000 g przed wypisem do domu-powikłanie, opis sytuacji klinicznej. *Pediatrics Polska* (2013) 88:2 (200-205).
79. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC., What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004, 23: 1331-1375
80. Szenborn L, Czajka H, Brzostek J, Konior R, Caubet M, Uliianov L, et al. A randomized, controlled trial to assess the immunogenicity and safety of a heptavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis, hib and meningococcal serogroup C combination vaccine administered at 2, 3, 4 and 12-18 months of age. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 Jul;32[7]: 777-83
81. Ślusarczyk J (prof. dr hab. med.; przewodniczący). Aktualne zasady stosowania szczepionek wysoce skojarzonych zawierających komponentę bezkomórkową przeciw krztuścowi (DTPa) u niemowląt i dzieci do 3. roku życia. *Medycyna Praktyczna* 2011. <http://www.mp.pl/pediatrics/artykuly-wytyczne/wytyczne/60498,aktualne-zasady-stosowania-szczepionek-wysoce-skojarzonych-zawierajacych-komponente-bezkomorkowa-przeciw-krztuscowi-dtpa-uniemowlat-idzieci-do-roku-zycia> [data ostatniego dostępu: 22.01.2021]
82. Tejedor JC, Moro M, Merino JM, Gomez-Campdera JA, Garcia-del-Rio M, Jurado A, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a booster dose of a novel combined haemophilus influenzae type b-neisseria meningitidis serogroup c-tetanus toxoid conjugate vaccine given to toddlers of 13-14 months of age with antibody persistence up to 31 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 27: 579-588, 2008.
83. Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J, Castro J, Gomez-Campdera JA, Navarro ML, et al. Immunogenicity and reactogenicity of primary immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B vaccine coadministered with two doses of a meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 25: 713-720, 2006.
84. Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J, Castro J, Gomez-Campdera JA, Navarro ML, et al. Immunogenicity and reactogenicity of primary immunization with a novel combined Haemophilus influenzae Type b and Neisseria meningitidis Serogroup C-tetanus

- toxoid conjugate vaccine coadministered with a Diphtheria-tetanus-acellular Pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus vaccine at 2, 4 and 6 months. *Pediatr Infect Dis J* 26: 1-7, 2007.
85. Tejedor JC, Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Verdaguer J, Van E, Esporin C, et al. Immunogenicity and reactogenicity of a three-dose primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with a meningococcal C conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 23: 1109-1115, 2004.
86. Tozzi AE, Azzari C, Bartolozzi G, Esposito S, Fara GM, Giudice ML. Can hexavalent vaccines be simultaneously administered with pneumococcal or meningococcal conjugate vaccines? *Hum Vaccin*, 3: 252-259, 2007.
87. Tregnaghi M, Zambrano B, Santos-Lima E. Antibody persistence after a primary series of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine or separate DTaP-IPV//PRP-T and hepatitis B vaccines at 2, 4, and 6 months of age and the effect of a subsequent DTaP-IPV//PRP-T booster vaccination at 18 months of age in healthy Argentinean infants. *Pediatr Infect Dis J* 31: e24-e30, 2012.
88. Tregnaghi MW, Zambrano B, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-hepatitis B-Haemophilus influenzae B conjugate combined vaccine in healthy 2-, 4-, and 6-month-old Argentinean infants. *Pediatr Infect Dis J* 30: e88-e96, 2011.
89. Urzędowy Wykaz Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, według stanu na dzień 1 stycznia 2020 r. <http://bip.urpl.gov.pl/pl/biuletyny-i-wykazy/urz%C4%99dowy-wykaz-produkt%C3%B3w-leczniczych> [data ostatniego dostępu: 22.01.2021]
90. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.
91. Vazquez L, Garcia F, Ruttimann R, Coconier G, Jacquet JM, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr* 97: 1243-1249, 2008.
92. Vesikari T, Rivera L, Korhonen T, Ahonen A, Chevart B, Hezarah M, et al. Immunogenicity and safety of primary and booster vaccination with 2 investigational formulations of diphtheria, tetanus and Haemophilus influenzae type b antigens in a hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in comparison with the licensed Infanrix hexa. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Jul 3;13(7):1305-1315.
93. Vigo A, Costagliola G, Ferrero E, Noce S. Hypotonic-hyporesponsive episodes after administration of hexavalent DTP-based combination vaccine: A description of 12 cases. *Hum Vaccin Immunother*. 2017 Jun 3;13(6):1375-1378.
94. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp [data ostatniego dostępu: 22.01.2021]
95. Wysocki J, Tansey S, Brachet E, Baker S, Gruber W, Giardina P, et al. Randomised, controlled trial of concomitant pneumococcal and meningococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 28: 7779-7786, 2010.
96. Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M, et al. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J*. 2009 Apr;28(4 Suppl):S77-88.
97. Wysocki J. Czy można w Polsce zrezygnować ze szczepienia noworodków przeciwko WZW B i rozpocząć to szczepienie w 2-3 miesiącu życia? https://www.mp.pl/szczepienia/ekspert/wzw_typu_b_ekspert/117571,czy-mozna-w-polsce-zrezygnowac-ze-szczepienia-noworodkow-przeciwko-wzw-typu-b-i-rozpozacz-to-szczepienie-w-23-mz [data ostatniego dostępu: 22.04.2019]
98. Wysocki J. Szczepienie przeciwko krztuścowi i Haemophilus influenzae typu b. <http://www.mp.pl/artykuly/16151> [data ostatniego dostępu: 22.01.2021]
99. Zepp F, Knuf M, Heining U, Jahn K, Collard A, Habermehl P, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. *Vaccine* 22: 2226-2233, 2004.
100. [REDACTED]
101. Piyali Mukherjee, Essé Ifèbi Hervé Akpo, Anastasia Kuznetsova, Markus Knuf, Sven-Arne Siltverdel, Pope Kosalaraksa & Attila Mihályi. Hexavalent vaccines in infants: a systematic literature review and meta-analysis of the solicited local and systemic adverse reactions of two hexavalent vaccines. *Expert Rev Vaccines*. 2021 Mar 4. doi: 10.1080/14760584.2021.1892493. Online ahead of print.

22. LISTA BADAŃ WYKLUCZONYCH

Referencje	Powód wykluczenia
Lista badań wykluczonych z pierwotnej wersji raportu z 2019 r.	
1. Adam D, Fehle K. Safety and effectiveness against respiratory tract infections for pneumococcal conjugate vaccine co-administered with routine vaccine combinations. <i>Vaccine</i> 26: 3944-3951, 2008.	Nieadekwatna interwencja
2. Alguacil-Ramos AM, Muelas-Tirado J, Garrigues-Peluso TM, Portero-Alonso A, Díez-Domingo J, Pastor-Villalba E, Lluch-Rodrigo JA. Surveillance for adverse events following immunization (AEFI) for 7 years using a computerised vaccination system. <i>Public Health</i> 2016;133:66-74.	Nieadekwatna interwencja
3. Attens F, Valdes AA, Marino S. The informed consent in Southern Italy does not adequately inform parents about infant vaccination. <i>BMC Public Health</i> 2014, 14: 211.	Nieadekwatny cel badania
4. Austin DW, Shandley KA, Palombo EA. Mercury in vaccines from the Australian childhood immunization program schedule. <i>J Toxicol Environ Health A</i> . 2010;73(10):637-40.	Nieadekwatne punkty końcowe
5. Avdicová M, Crasta PD, Hardt K, Kovac M. Lasting immune memory against hepatitis B following challenge 10-11 years after primary vaccination with either three doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib or monovalent hepatitis B vaccine at 3, 5 and 11-12 months of age. <i>Vaccine</i> . 2015 May 28;33(23):2727-33.	Nieadekwatna interwencja
6. Avdicová M, Prikazský V, Hudecková H, Schuerman L, Willems P. Immunogenicity and reactogenicity of a novel hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine compared to separate concomitant injections of DTPa-IPV/Hib and HBV vaccines, when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule. <i>Eur J Pediatr</i> . 2002 Nov;161(11):581-7.	Nieadekwatna interwencja
7. Baldo V, Bonanni P, Castro M, Gabutti G, Franco E, Marchetti F, Prato R, Vitale F. Combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type B vaccine; <i>Infanrix™ hexa</i> : twelve years of experience in Italy. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2014;10(1):129-37.	Nieadekwatna interwencja
8. Begue P, Stagnara J, Vie-Le-Sage F, Bernard JC, Xeri B and Abitbol V. Immunogenicity and reactogenicity of a booster dose of diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated poliomyelitis vaccines given concurrently with Haemophilus type b conjugate vaccine or as pentavalent vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 16: 787-794, 1997.	Nieadekwatna interwencja
9. Behre U, Van Der Meeren O, Crasta P, Hanssens L, Mesaros N. Lasting immune memory against hepatitis B in 12-13-year-old adolescents previously vaccinated with 4 doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in infancy. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2016 Nov;12(11):2916-2920.	Nieadekwatna interwencja
10. Ben Jmaa W, Hernández AI, Sutherland MR, Cloutier A, Germain N, Lachance C, Martin B, Lebel MH, Pladys P, Nuyt AM. Cardio-respiratory Events and Inflammatory Response after Primary Immunization in Preterm Infants <32 Weeks Gestational Age: A Randomized Controlled Study. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2017;36(10):988-94.	Nieadekwatny cel badania
11. Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, Alberto E, Lommel P, Gatchalian S, Dieussaert I and Schuerman L. The 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> 28: 589-596, 2009.	Nieadekwatna interwencja
12. Berner R, Boisnard F, Thomas S, Mwawasi G, Reynolds D. Safety and immunogenicity of fully liquid DTaP3-IPV-Hib pediatric combination vaccine (<i>Pediacel®</i>) compared to DTaP3-HBV-IPV/Hib (<i>Infanrix Hexa</i>) when coadministered with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) as a booster at 11-18 months of age: a phase III, modified double-blind, randomized, controlled, multicenter study. <i>Vaccine</i> . 2012 Jul 27;30(35):5270-7.	Nieadekwatna interwencja
13. Block SL, Klein NP, Sarpong K, Russell S, Fling J, Petrecz M, Flores S, Xu J, Liu G, Stek JE, Foglia G, Lee AW. Lot-to-lot Consistency, Safety, Tolerability and Immunogenicity of an Investigational Hexavalent Vaccine in US Infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2017 Feb;36(2):202-208.	Nieadekwatna interwencja
14. Boef AGC, van der Klis FRM, Berbers GAM, Buisman AM, Sanders EAM, Kemmeren JM, van der Ende A, de Melker HE, Rots NY, Knol MJ. Differences by sex in IgG levels following infant and childhood vaccinations: An individual participant data meta-analysis of vaccination studies. <i>Vaccine</i> 2018, 36: 400-407.	Nieadekwatna interwencja
15. Bravo L, Carlos J, Gatchalian S, Borja TC, Bibers G, Willems P, Safary A, Bock HL. The new DTPw-HBV-Hib combination vaccine can be used at the who schedule with a monovalent dose of hepatitis B vaccine at birth. <i>The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health</i> 29: 772-778, 1998.	Nieadekwatna interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
16. Bryant KA, Gurtman A, Girgenti D, Reisinger K, Johnson A, Pride MW, Patterson S, Devlin C, Gruber WC, Emini EA, Scott DA. Antibody responses to routine pediatric vaccines administered with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2013, 32: 383-388.	Nieadekwatna interwencja
17. Cabore RN, Maertens K, Dohly A, Leuridan E, Van DP, Huygen K. Influence of maternal vaccination against diphtheria, tetanus, and pertussis on the avidity of infant antibody responses to a pertussis containing vaccine in Belgium. <i>Virulence</i> 2017, 8: 1245-1254.	Nieadekwatny cel badania
18. Carlsson RM, Claesson BA, Fagerlund E, Knutsson N, Lundin C. Antibody persistence in five-year-old children who received a pentavalent combination vaccine in infancy. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2002 Jun;21(6):533-41.	Nieadekwatna interwencja
19. Carollo M, Palazzo R, Bianco M, Pandolfi E, Chionne P, Fedele G, Tozzi AE, Carsetti R, Romano L, Ausiello CM. Hepatitis B specific T cell immunity induced by primary vaccination persists independently of the protective serum antibody level. <i>Vaccine</i> 2013, 31: 506-513.	Nieadekwatna interwencja
20. Carollo M, Pandolfi E, Tozzi AE, Buisman AM, Mascart F, Ausiello CM. Humoral and B-cell memory responses in children five years after pertussis acellular vaccine priming. <i>Vaccine</i> . 2014 Apr 11;32(18):2093-9.	Nieadekwatna interwencja
21. Chhatwal J, Lalwani S, Vidor E. Immunogenicity and safety of a liquid hexavalent vaccine in Indian infants. <i>Indian pediatrics</i> 2017, 54: 13-20.	Nieadekwatna interwencja
22. Clifford V, Crawford NW, Royle J, Lazzaro T, Danchin M, Perrett KP, Lee KI, Buttery JP. Recurrent apnoea post immunisation: Informing re-immunisation policy. <i>Vaccine</i> . 2011 Aug 5;29(34):5681-7	Nieadekwatna interwencja
23. Cook IF. Best vaccination practice and medically attended injection site events following deltoid intramuscular injection. <i>Hum Vaccines Immunother</i> 2015;11(5):1184-91.	Opracowanie wtórne
24. Czajka H, Lauterbach R, Pawlik D, Radziszewska R. Implementation of mandatory vaccinations against diphtheria, tetanus and pertussis in preterm infants as part of the Polish Immunization Programme. <i>Pediatr Pol</i> 2017;92(5):483-93.	Opracowanie wtórne
25. Czajka H, Lauterbach R, Pawlik D. Vaccination of preterm infants by polyvalent vaccines: immunogenicity and safety- review of literature. <i>Dev Period Med</i> 2014;18(3):360-6.	Nieadekwatny typ badania
26. Dagan R, Botujansky C, Waternberg N, Arbeli Y, Belmaker I, Ethevenaux C, Fritzell B. Safety and immunogenicity in young infants of <i>Haemophilus b</i> -tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same syringe with diphtheria-tetanus- pertussis-enhanced inactivated poliovirus vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 13: 356-361, 1994.	Nieadekwatna interwencja
27. Dalvi S, Kulkarni PS, Phadke MA, More SS, Lalwani SK, Jain D, Manglani M, Garg BS, Doibale MK, Deshmukh CT; SIIIL DTWP + HepB Hib Author Group. A comparative clinical study to assess safety and reactogenicity of a DTWP-HepB+Hib vaccine. <i>Hum Vaccines Immunother</i> 2015;11(4):901-7.	Nieadekwatna interwencja
28. De Coster, I, Fournie X, Faure C, Ziani E, Nicolas L, Soubeyrand B, Van Damme P. Assessment of preparation time with fully-liquid versus non-fully liquid paediatric hexavalent vaccines. A time and motion study. <i>Vaccine</i> 2015, 33: 3976-3982.	Nieadekwatny cel badania
29. Deichmann KA, Ferrera G, Tran C, Thomas S, Eymen C, Baudin M. Immunogenicity and safety of a combined measles, mumps, rubella and varicella live vaccine (ProQuad®) administered concomitantly with a booster dose of a hexavalent vaccine in 12-23-month-old infants. <i>Vaccine</i> . 2015 May 11;33(20):2379-86.	Nieadekwatna grupa kontrolna
30. Denis F, Cohen R, Martinot A, Stahl JP, Lery T, Le Danvic M, Gaudelus J. Evolution of hepatitis B vaccine coverage rates in France between 2008 and 2011. <i>Med Mal Infect</i> 2013, 43: 272-278.	Nieadekwatny cel badania
31. Diaz-Mitoma F, Halperin SA, Tapiero B, Hoffenbach A, Zappacosta PS, Radley D, Bradshaw S, Martin JC, Boslego JW, Hesley TM, Bhuyan PK, Silber JL. Safety and immunogenicity of three different formulations of a liquid hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus- <i>Haemophilus influenzae b</i> conjugate-hepatitis B vaccine at 2, 4, 6 and 12-14 months of age. <i>Vaccine</i> . 2011 Feb 1;29(6):1324-31.	Nieadekwatna interwencja
32. Durando P, Crovari P, Ansaldo F, Sticchi L, Sticchi C, Turello V, Marensi L, Giacchino R, Timitilli A, Carloni R, Azzari C, Icardi G; Collaborative Group for Pneumococcal Vaccination in Liguria. Universal childhood immunisation against <i>Streptococcus pneumoniae</i> : the five-year experience of Liguria Region, Italy. <i>Vaccine</i> . 2009 May 26;27(25-26):3459-62.	Nieadekwatna interwencja
33. Eskola J, Olander RM, Hovi T, Litmanen L, Peltola S and Kayhty H. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugate vaccine. <i>Lancet</i> 348: 1688-1692, 1996.	Nieadekwatna interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
34. Esposito S, Corbellini B, Bosis S, Pugni L, Tremolati E, Tagliabue C, Toneatto D, Mosca F, Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of meningococcal CRM197 conjugate vaccine administered 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. <i>Vaccine</i> 25 (2007) 4889-4894.	Nieadekwatna interwencja
35. Esposito S, Lizioi A, Lastrico A, Begliatti E, Rognoni A, Tagliabue C, Cesati L, Carri V, Principi N. Impact on respiratory tract infections of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months of age. <i>Respir Res</i> 8: 12, 2007.	Nieadekwatna interwencja
36. Esposito S, Prymula R, Zuccotti GV, Xie F, Barone M, Dull PM, Toneatto D. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine, 4CMenB, in infants (II). <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2014, 10: 2005-2014.	Nieadekwatna interwencja
37. Esposito S, Tagliabue C, Bosis S, Ierardi V, Gambino M, Principi N: Hexavalent vaccines for immunization in paediatric age. <i>Clin Microbiol Infect</i> 2014, 20 Suppl 3: 76-83.	Opracowanie wtórne
38. Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR, Ferrera G, Maids A, Bona G, Sabatini C, Pugni L, Emini EA, Gruber WC, Scott DA, Principi N. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> 2010 Jun;17(6):1017-26.	Nieadekwatna interwencja
39. Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, Ancora G, Alessandrini R. Safety of DTaP-IPV-Hib-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. <i>Vaccine</i> 25: 1036-1042, 2007.	Nieadekwatna interwencja
40. Falup-Pecurariu O, Man SC, Neamtu ML, Chicin G, Baciu G, Pitic C, Cars A, Neculau AE, Burtes M, Brinza IL, Schnell CN, Sas V, Lupu VV, François N, Swinnen K, Borys D. Effects of prophylactic ibuprofen and paracetamol administration on the immunogenicity and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugated vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa-combined vaccines in children: An open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2017 Mar 4;13(3):649-660.	Nieadekwatny cel badania
41. Ferrera G, Cucchi M, Mereu G, Icardi G, Bona G, Esposito S, Marchetti F, Messier M, Kuriyakose S and Hardt K. Booster vaccination of pre-school children with reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A randomized, controlled trial in children primed according to a 2+1 schedule in infancy. <i>Hum Vaccines Immunother</i> 8: 355-362, 2012.	Nieadekwatna interwencja
42. Fitz-Juquer A, Postay-Barbe KM, Pfister RE, Siegrist CA. Recurrence of cardiorespiratory events following repeat DTaP-based combined immunization in very low birth weight premature infants. <i>J Pediatr.</i> 2008 Sep;153(3):429-31.	Nieadekwatna interwencja
43. Furck AK, Richter JW, Kattner E. Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization. <i>J Perinatol</i> 30: 118-121, 2010.	Nieadekwatna interwencja
44. Gabutti G, Zepp F, Schuerman L, Dentico P, Bamfi F, Soncini R, Habermehl P, Knuf M, Crovari P; Cooperative Italian Group for the Study of Combined Vaccines. Evaluation of the immunogenicity and reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV Combination vaccine co-administered with a Hib conjugate vaccine either as a single injection of a hexavalent combination or as two separate injections at 3, 5 and 11 months of age. <i>Scand J Infect Dis.</i> 2004;36(8):383-92.	Nieadekwatna grupa kontrolna
45. Gadzinowski J, Tansey SP, Wysocki J, Kopińska E, Majda-Stanisławska E, Czajka H, Korbal P, Pietrzyk JJ, Baker SA, Giardina PC, Gruber WC, Emini EA, Scott DA. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine manufactured with and without polysorbate 80 given to healthy infants at 2, 3, 4 and 12 months of age. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2013, 34: 180-183.	Nieadekwatna interwencja
46. Gandhi DJ, Dhaded SM, Ravi MD, Dubey AP, Kundu R, Lalwani SK, Chhatwal J, Mathew LG, Gupta M, Sharma SD, Bavdekar SB, Jayanth MV, Ravinuthala S, Sil A, Dhingra MS. Safety, immune lot-to-lot consistency and non-inferiority of a fully liquid pentavalent DTwp-HepB-Hib vaccine in healthy Indian toddlers and infants. <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i> 2016, 12: 946-954.	Nieadekwatna interwencja
47. Gatchalian S, Bravo L, Cadrona-Carlos J. A hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine administered to Filipino infants at 6, 10 and 14 weeks and 12-15 months of age; importance of the birth dose of HBV. <i>Philipp J Pediatr</i> 2007;36(3):153-161.	Nieadekwatna grupa kontrolna
48. Gaudelus J, Viéle Sage F, Dufour V, Lert F, Texier N, Pournel M, Tehard B, Bréart G. Public health impact of Infranix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib) reimbursement: A study programme in France. Part 1: Evolution of hepatitis B vaccine coverage rates in infants aged less than 27 months, in the general population - the PopCorn study. <i>Rev Epidemiol Sante Publique</i> 2016, 64: 23-32.	Nieadekwatny cel badania
49. Giambi C, Bella A, Barale A, Montù D, Marchisio M, Oddone M, Zito S, Rapicetta M, Chionne P, Madonna E, Ciofi degli Atti ML. A cohort study to evaluate persistence of hepatitis B immunogenicity after administration of hexavalent vaccines. <i>BMC Infect Dis.</i> 2008 Jul 28;8:100.	Nieadekwatna grupa kontrolna

Referencje	Powód wykluczenia
30. Gol I, Altug OS: Effects of Rapid Vaccine Injection Without Aspiration and Applying Manual Pressure Before Vaccination on Pain and Crying Time in Infants. <i>Worldviews Evid Based Nurs</i> 2017, 14: 154-162.	Nieadekwatna interwencja
31. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, Diez-Domingo J, Sokal E, Becker B, Kiesinger D, Prymula R, Dull P, Ypma E, Toneatto D, Kimura A, Pollard AJ; European MenB Vaccine Study Group. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization schedules: a randomized controlled trial. <i>JAMA</i> . 2012 Feb 8;307(6):573-82.	Nieadekwatna interwencja
32. Guo B, Page A, Wang H, Taylor R, McIntyre P. Systematic review of reporting rates of adverse events following immunization: An international comparison of post-marketing surveillance programs with reference to China. <i>Vaccine</i> 31: 603-617, 2013.	Przegląd systematyczny
33. Gylca R, Gylca V, Benes O, Melnic A, Chicu V, Weisbecker C, Willems P, Kaufhold A. A new DTPa-HBV-IPV vaccine co-administered with Hib, compared to a commercially available DTPw-IPV/Hib vaccine co-administered with HBV, given at 6, 10 and 14 weeks following HBV at birth. <i>Vaccine</i> . 2000 Nov 22;19(7-8):825-33.	Nieadekwatna interwencja
34. Habermehl P, Leroux-Roels G, Sanger R, Machler G, Boutriau D. Combined <i>Haemophilus influenzae</i> type b and <i>Neisseria meningitidis</i> serogroup C (HibMenC) or serogroup C and Y-tetanus toxoid conjugate (and HibMenCY) vaccines are well-tolerated and immunogenic when administered according to the 2,3,4 months schedule with a fourth dose at 12-18 months of age. <i>Hum Vaccin</i> . 2010 Aug;6(8):640-51.	Nieadekwatna grupa kontrolna
35. Halperin SA, Langley JM, Hesley TM, Zappacosta PS, Radley D, Smith B, Hoffenbach A, Boslego J, Silber JL. Safety and immunogenicity of two formulations of a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus- <i>Haemophilus influenzae</i> conjugate-hepatitis B vaccine in 15 to 18-month-old children. <i>Hum Vaccin</i> 1: 245-250, 2005.	Nieadekwatna interwencja
36. Halperin SA, Tapiero B, Diaz-Mitoma F, Law BJ, Hoffenbach A, Zappacosta PS, Radley D, McCarson BJ, Martin JC, Brackett LE, Boslego JW, Hesley TM, Bhuyan PK, Silber JL. Safety and immunogenicity of a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus- <i>Haemophilus influenzae</i> b conjugate-hepatitis B vaccine at 2, 3, 4, and 12-14 months of age. <i>Vaccine</i> . 2009 Apr 28;27(19):2540-7.	Nieadekwatna interwencja
37. Halperin SA, Tapiero B, Dionne M, Meekison W, Diaz-Mitoma F, Zickler P, Rubin E, Embree J, Bhuyan P, Lee A, Li M, Tomovic A. Safety and immunogenicity of a toddler dose following an infant series of a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, <i>Haemophilus influenzae</i> type b, hepatitis B vaccine administered concurrently or at separate visits with a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2014 Jan;33(1):73-80.	Nieadekwatna interwencja
38. Halperin SA, Tapiero B, Law B, Diaz MF, Duval B, Langley JM, Elrick DB and Jacquet JM. Interchangeability of two diphtheria and tetanus toxoids, acellular pertussis, inactivated poliovirus, <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugate vaccines as a fourth dose in 15-20-month-old toddlers. <i>Vaccine</i> 24: 4017-4023, 2006.	Nieadekwatna interwencja
39. Hogan ME, Probst J, Wong K, Riddell RP, Katz J, Taddio A. A Randomized-controlled Trial of Parent-led Tactile Stimulation to Reduce Pain During Infant Immunization Injections. <i>Clin J Pain</i> 2014; 30:259-265.	Nieadekwatna interwencja
40. Insulander M, Hokeberg I, Lund G, von Sydow M, Lundgren S, Petersson I, Fischler B. Evaluation of a new vaccination program for infants born to HBsAg-positive mothers in Stockholm County. <i>Vaccine</i> 2013, 31: 4284-4286.	Nieadekwatna interwencja
41. Iro MA, Khatami A, Marshall AS, Pace D, Voysey M, McKenna J, Campbell D, Attard-Montalto S, Finn A, White C, Faust SN, Kent A, Heath PT, MacLeod E, Stanford E, Findlow H, Almond R, Bai X, Borrow R, Snape MD, Pollard AJ. Immunological effect of administration of sequential doses of <i>Haemophilus influenzae</i> type b and pneumococcal conjugate vaccines in the same versus alternating limbs in the routine infant immunisation schedule: an open-label randomised controlled trial. <i>Lancet Infect Dis</i> 2015, 15: 172-180.	Nieadekwatna interwencja
42. Jones SA, Groome M, Koen A, Van Niekerk N, Sewraj P, Kuwanda L, Izu A, Adrian PV, Madhi SA. Immunogenicity of Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Administered at 6, 14 and 40 Weeks of Age in South African Infants. <i>PLoS ONE</i> 2013;8(8).	Nieadekwatna interwencja
43. Kalies H, Grote V, Siedler A, Grundahl B, Schmitt HJ, von Kries R. Effectiveness of hexavalent vaccines against invasive <i>Haemophilus influenzae</i> type b disease: Germany's experience after 3 years of licensure. <i>Vaccine</i> . 2008 May 12;26(20):2545-52.	Nieadekwatna interwencja
44. Kalies H, Grote V, Verstraeten T, Hessel L, Schmitt HJ, von Kries R. The use of combination vaccines has improved timeliness of vaccination in children. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2006 Jun;25(6):507-12	Nieadekwatna interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
65. Kang JH, Lee HI, Kim KH, Oh SH, Cha SH, Lee J, Kim NH, Eun BW, Kim CH, Hong YJ, Kim HH, Lee KY, Kim YJ, Cho EY, Kim HS, Guitton F, Ortiz E. The Immunogenicity and Safety of a Combined DTaP-IPV//Hib Vaccine Compared with Individual DTaP-IPV and Hib (PRP-T) Vaccines: a Randomized Clinical Trial in South Korean Infants. <i>J Korean Med Sci</i> . 2016 Sep;31(9):1383-91.	Nieadekwatna interwencja
66. Khatami A, Snape MD, Ohene-Kena B, Young K, Oeser C, Michaelis LJ, Macleod E, Smeets H, Van Der Meeren O, Leyssen M, Caubet M, Yu LM, Heath PT, Faust SN, Finn A, Pollard AJ. Phase II study of a three-dose primary vaccination course of DTaP-IPV/Hib-MenC-TT followed by a 12-month Hib-MenC-TT booster in healthy infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2013 Jun;32(6):673-81.	Nieadekwatna interwencja
67. Kilpi TM, Siltverdal SA, Nilsson L, Syrjänen R, Belloni C, Desole M, Triban C, Storsaeter J, Soila M, Jacquet JM. Immunogenicity and reactogenicity of two diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccines administered at 3, 5 and 11-12 months of age. <i>Hum Vaccin</i> . 2009 Jan-Feb;5(1):18-23.	Nieadekwatna interwencja
68. Kim YK, Vidor E, Kim HM, Shin SM, Lee KY, Cha SH, Ma SH, Kim DH, Lee J, Park SE, Lee H, Kim JD, Kim KH, Kim KH, Kim JH; A3L31 Study Group. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP approximately T hexavalent vaccine compared with the standard of care in infants in the Republic of Korea. <i>Vaccine</i> 2017, 35: 4022-4028.	Nieadekwatna interwencja
69. Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G and Schmitt HJ. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTaP-IPV-HB-PRP combination vaccine in healthy infants. <i>Vaccine</i> 24: 4727-4736, 2006.	Nieadekwatna grupa kontrolna
70. Knuf M, Pankow-Culot H, Grunert D, Rapp M, Panzer F, Köllges R, Fanic A, Habib A, Borys D, Dieussaert I, Schuerman L. Induction of immunologic memory following primary vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2012 Jan;31(1):e31-6.	Nieadekwatna grupa kontrolna
71. Knuf M, Schmitt HJ, Jacquet JM, Collard A, Kieninger D, Meyer CU, Siegrist CA, Zepp F. Booster vaccination after neonatal priming with acellular pertussis vaccine. <i>J Pediatr</i> 156: 673-678, 2010.	Nieadekwatna grupa kontrolna
72. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, Siegrist CA and Zepp F. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. <i>J Pediatr</i> 152: 633-660, 2008.	Nieadekwatna interwencja
73. Knuf M, Szenborn L, Moro M, Petit C, Bernal N, Bernard L, Dieussaert I, Schuerman L. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). <i>Pediatr Infect Dis J</i> 28: 597-5108, 2009.	Nieadekwatna interwencja
74. Kosalaraksa P, Chokephaibulkit K, Benjaponpitak S, Pancharoen C, Chuenkitmongkol S, B'Chir S, Da Costa X, Vidor E. Persistent of hepatitis B immune memory until 9-10 years of age following hepatitis B vaccination at birth and DTaP-IPV-HB-PRP-T vaccination at 2, 4 and 6 months. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2018; 14(5): 1257-1263.	Nieadekwatna interwencja
75. Kosalaraksa P, Thisyakorn U, Benjaponpitak S, Chokephaibulkit K, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B//PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants. <i>Int J Infect Dis</i> . 2011 Apr;15(4):e249-56.	Nieadekwatna interwencja
76. Laforgia N, Mauro AD, Bianchi FP, Mauro FD, Zizzi A, Capozza M, Intini S, Gallone MS, Tafuri S. Are pre-terms born timely and right immunized? Results of an Italian cohort study. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2018, 1-5.	Nieadekwatna interwencja
77. Lagos RE, Muñoz AE, Levine MM, Lepetic A, François N, Yarzabal JP, Schuerman L. Safety and immunogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Chilean children. <i>Hum Vaccin</i> . 2011 May;7(3):311-22.	Brak adekwatnej grupy kontrolnej
78. Lalwani SK, Agarkhedkar S, Sundaram B, Mahantashetti NS, Malhe N, Agarkhedkar S, Van Der Meeren O, Mehta S, Karkada N, Han HH, Mesaros N. Immunogenicity and safety of 3-dose primary vaccination with combined DTaP-IPV-HB-PRP in Indian infants. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2017, 13: 120-127.	Nieadekwatna grupa kontrolna
79. Lee AW, Jordanov E, Boisnard F, Marshall GS. DTaP3-IPV-Hib-HepB, a hexavalent vaccine for infants and toddlers. <i>Expert Rev Vaccines</i> 2017, 16: 83-92.	Opracowanie wtórne
80. Levi M, Donzellini M, Varone O, Sala A, Bechini A, Boccalini S, Bonanni P. Surveillance of adverse events following immunization with meningococcal group C conjugate vaccine: Tuscany, 2005-2012. <i>J Prev Med Hyg</i> 2014, 55: 143-151.	Nieadekwatna interwencja
81. Li Y, Li RC, Ye Q, Li C, Liu YP, Ma X, Li Y, Zhao H, Chen X, Assudani D, Karkada N, Han HH, Van Der Meeren O, Mesaros N. Safety, immunogenicity and persistence of immune response to the combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, poliovirus and Haemophilus influenzae type b conjugate	Nieadekwatna interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
vaccine (DTPa-IPV/Hib) administered in Chinese infants. <i>Human Vaccines & Immunotherapeutics</i> 2017, vol. 13, no. 3, 388-398.	
82. Lim FL, Phua KB, Lee BW, Quak SH, Teoh YL, Ramakrishnan G, Han HH, Van Der Meeren O, Jacquets JM, Bock HL. Safety and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib and DTPa-IPV/I-Hib vaccines in a post-marketing surveillance setting. <i>Southeast Asian J Trop Med Public Health</i> . 2011 Jan;42(1):138-47.	Nieadekwatna interwencja
83. Lim FS, Koh MT, Tan KK, Chan PC, Chong CY, Shung Yehudi YW, Teoh YL, Shafi F, Hezareh M, Swinnen K, Borys D. A randomised trial to evaluate the immunogenicity, reactogenicity, and safety of the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with routine childhood vaccines in Singapore and Malaysia. <i>BMC Infect Dis</i> . 2014 Oct 2;14:330.	Nieadekwatna interwencja
84. Lim KK, Chan YY, Noor Ani A, Rohani J, Siti Norfadhliah ZA, Santhi MR. Complete immunization coverage and its determinants among children in Malaysia: findings from the National Health and Morbidity Survey (NHMS) 2016. <i>Public Health</i> 133 (2017), 52-57.	Nieadekwatna interwencja
85. Littlejohn ES, Clothier HI, Perrett KP, Danchin M. Surveillance of adverse events following the introduction of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants, and comparison with adverse events following 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, in Victoria, Australia. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2015;11(7):1828-35.	Nieadekwatny cel badania
86. Lloyd AJ, Nafees B, Ziani E, Nicolas L, Fordham BA, Soubeyrand B, Bornhöft C. What are the preferences of health care professionals in Germany regarding fully liquid, ready-to-use hexavalent pediatric vaccine versus hexavalent pediatric vaccine that needs reconstitution? <i>Patient Prefer Adherence</i> 2013, 9: 1517-1524.	Opracowanie wtórne
87. Lopez P, Arguedas MA, Abdelnour VA, Consuelo-Miranda M, Feroldi E, Noriega F, Jordanov E, B Chir S, Zambrano B. A Randomized Controlled Study of a Fully Liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T Hexavalent Vaccine for Primary and Booster Vaccinations of Healthy Infants and Toddlers in Latin America. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2017, 36: e272-e282.	Nieadekwatna interwencja
88. Macías M, Lanata CF, Zambrano B, Gil AI, Amemiya I, Mispireta M, Ecker L, Santos-Lima E. Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at two, four and six months of age compared with licensed vaccines in Latin America. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2012 Aug;31(8):e126-32.	Nieadekwatna interwencja
89. Madhi SA, Koen A, Cutland C, Groome M, Santos-Lima E. Antibody persistence and booster vaccination of a fully liquid hexavalent vaccine coadministered with measles/mumps/rubella and varicella vaccines at 13-18 months of age in healthy South African infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2013, 32: 889-897.	Nieadekwatna interwencja
90. Madhi SA, Mitha I, Cutland C, Groome M, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational fully liquid hexavalent combination vaccine versus licensed combination vaccines at 6, 10, and 14 weeks of age in healthy South African infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2011 Apr;30(4):e68-74.	Nieadekwatna interwencja
91. Maertens K, Cabore RN, Huygen K, Hens N, Van DP, Leuridan E. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Results of a prospective controlled cohort study. <i>Vaccine</i> 2016, 34: 142-150.	Nieadekwatny cel badania
92. Maertens K, Cabore RN, Huygen K, Vermeiren S, Hens N, Van Damme P, Leuridan E. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 13 months of age. <i>Vaccine</i> 2016, 34: 3613-3619.	Nieadekwatny cel badania
93. Mahmood K, Pelkowski S, Atherly D, Sitrin RD, Donnelly JJ. Hexavalent IPV-based combination vaccines for public-sector markets of low-resource countries. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2013, 9: 1894-1902.	Opracowanie wtórne
94. Marnetti C, Faccini M, Mazzali C, Picca M, Colella G, Duca PG, Zuccotti GV. Acceptability of meningococcal serogroup B vaccine among parents and health care workers in Italy: a survey. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2014, 10: 3004-3010.	Nieadekwatna interwencja
95. Marechal M, Fressard L, Raude J, Verger P, Pulcini C. General practitioners and vaccination of children presenting with a benign infection. <i>Medicine ET maladies infectieuses</i> 2017.	Nieadekwatny cel badania
96. Marshall GS, Adams GL, Leonardi ML, Petrecz M, Flores SA, Ngai AL, Xu J, Liu G, Stek JE, Foglia G, Lee AW. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Hexavalent Vaccine in Infants. <i>Pediatrics</i> . 2015 Aug;136(2):e323-32.	Nieadekwatna interwencja
97. Marshall H, McIntyre P, Robertson D, Dinan L, Hardt K. Primary and booster immunization with a diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B (DTPa-HBV) and <i>Haemophilus influenzae</i> type b (Hib) vaccine administered separately or together is safe and immunogenic. <i>Int J Infect Dis</i> 14: e41-e49, 2010.	Nieadekwatna interwencja
98. Matturi L, Del CG, Lavezzi AM. Sudden infant death following hexavalent vaccination: a neuropathologic study. <i>Curr Med Chem</i> 2014, 21: 941-946.	Nieadekwatna interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
99. McCormack PL. DTaP-IPV-Hep B-Hib vaccine (Hexaxim[R]): a review of its use in primary and booster vaccination. <i>Paediatr Drugs</i> 2013, 15: 59-70.	Przegląd systematyczny
100. Miallet-Marty T, Beuchée A, Ben Jmas W, N'guyen N, Navarro X, Porée F, Nuyt AM, Pladys P. Possible predictors of cardiorespiratory events after immunization in preterm neonates. <i>Neonatology</i> 2013;104(2):131-5.	Nieadekwatna interwencja
101. Mohanty L, Sharma S, Behera B, Panwar S, Paliwal C, Gupta A, Chilkoti DC, Singh A. A randomized, open label trial to evaluate and compare the immunogenicity and safety of a novel liquid hexavalent DTWP-Hib/Hep B-IPV (EasySix) to licensed combination vaccines in healthy infants. <i>Vaccine</i> 2018, 36: 2378-2384.	Nieadekwatna interwencja
102. Monge S, Hahné SJ, de Melker HE, Sanders EA, van der Ende A, Knol MJ. Effectiveness of the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine against invasive <i>Haemophilus influenzae</i> type b disease in the Netherlands (2003-16): a case-control study. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2018 May 8. pii: S1473-3099(18)30166-X.	Nieadekwatna populacja
103. Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hammill HA, Swamy GK, Walter EB, Jackson LA, Englund JA, Edwards MS, Healy CM, Pebric CR, Ferreira J, Goll JB, Baker CI. Safety and Immunogenicity of Tetanus Diphtheria and Acellular Pertussis (Tdap) Immunization During Pregnancy in Mothers and Infants: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> , 2014 May 7; 311 (17): 1760-1769.	Nieadekwatna interwencja
104. Neto HB, Colucci A, Puccini RF, Farhat CK. Immunogenicity of a combined DTPa-HB vaccine co-administered with <i>Haemophilus influenzae</i> type B conjugate vaccine (PRP-T) for primary and booster vaccinations. <i>Braz J Infect Dis</i> 9: 363-373, 2005.	Nieadekwatna interwencja
105. Nissen TN, Birk NM, Smits G, Jeppesen DL, Stensballe LG, Netea MG, van der Klis F, Benn CS, Pryds O; Calmette Study Group. Bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccination at birth and antibody responses to childhood vaccines. A randomised clinical trial. <i>Vaccine</i> 2017, 35: 2084-2091.	Nieadekwatna interwencja
106. Nolan T, Altmann A, Skeljo M, Streeton C, Schuerman L. Antibody persistence, PRP-specific immune memory, and booster responses in infants immunised with a combination DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine. <i>Vaccine</i> 23: 14-20, 2004.	Nieadekwatna interwencja
107. Nolan TM, Nissen MD, Naz A, Shepard J, Bedell L, Hohenboken M, Odrin T, Dull PM. Immunogenicity and safety of a CRM-conjugated meningococcal ACWY vaccine administered concomitantly with routine vaccines starting at 2 months of age. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2014, 10: 280-289.	Nieadekwatna interwencja
108. Noya F, McCormack D, Reynolds DL, Neame D, Oster P. Safety and immunogenicity of two doses of quadrivalent meningococcal conjugate vaccine or one dose of meningococcal group C conjugate vaccine, both administered concomitantly with routine immunization to 12- to 18-month-old children. <i>Can J Infect Dis Med Microbiol</i> . 2014 Jul;25(4):211-6.	Nieadekwatna interwencja
109. Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, Rodríguez-Tenreiro Sánchez C, Martínón-Torres F. Vaccine. New perspectives for hexavalent vaccines. 2017 Jul 1. pii: S0264-410X(17)30860-3.	Opracowanie wtórne
110. Omenaca F, Sariangue J, Szenborn L, Nogueira M, Suryakiran PV, Smolenov IV, Han HH; ROTA-054 Study Group. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2012;31(5):487-493.	Nieadekwatna interwencja
111. Omenaca F, Vazquez L, García-Corbeira P, Mesaros N, Hanssens L, Dolhain J, Puente Gómez I, Liese J, Knuf M. Immunization of preterm infants with GSK's hexavalent combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: A review of safety and immunogenicity. <i>Vaccine</i> 2018, 36: 986-996.	Opracowanie wtórne
112. Pace D, Khatami A, McKenna J, Campbell D, Attard-Montalto S, Birks J, Voysey M, White C, Finn A, Macloed E, Faust SN, Kent AL, Heath PT, Borrow R, Snape MD, Pollard AJ. Immunogenicity of reduced dose priming schedules of serogroup C meningococcal conjugate vaccine followed by booster at 12 months in infants: Open label randomised controlled trial. <i>BMJ</i> . 2015 Apr 1;350:h1554. doi: 10.1136/bmj.h1554.	Nieadekwatna interwencja
113. Palazzo R, Carollo M, Bianco M, Fedele G, Schiavoni I, Pandolfi E, Vitani A, Tozzi AE, Mascari F, Ausiello CM. Persistence of T-cell immune response induced by two acellular pertussis vaccines in children five years after primary vaccination. <i>New Microbiol</i> 2016, 39: 45-57.	Nieadekwatna interwencja
114. Paulke-Korinek M, Fischmeister G, Grac A, Rendi-Wagner P, Kundl M, Mohsenzadeh-Rabbari A, Moritz K, Fenninger B, Jarisch R, Jasinska J, Holzmann H, Wiedermann U, Kollaritsch H. Persistence of antibodies in 4-8 year old Austrian children after vaccination with hexavalent DTaP-HBV-IPV/Hib and MMR vaccines. <i>Vaccine</i> . 2011 Jul 18;29(32):5130-6.	Nieadekwatna interwencja
115. Pichichero ME, Blatter MM, Reisinger KS, Harrison CI, Johnson CE, Steinhoff MC, Senders SD, Rothstein EP, Willems P and Howe BJ. Impact of a birth dose of hepatitis B vaccine on the reactogenicity and immunogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b combination vaccination. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 21: 834-839, 2002.	Nieadekwatna grupa kontrolna

Referencje	Powód wykluczenia
116.Poolman J, Frasch C, Nurkka A, Kajhty H, Biemans R, Schuerman L. Impact of the Conjugation Method on the Immunogenicity of Streptococcus pneumoniae Serotype 19F Polysaccharide in Conjugate Vaccines. <i>Clin vaccine immunol</i> 18(2): 327–336, 2011.	Nieadekwatny cel badania
117.Poolman J, Kaufhold A, De GD, Goldblatt D. Clinical relevance of lower Hib response in DTPa-based combination vaccines. <i>Vaccine</i> 19: 2280-2283, 2001.	Nieadekwatna grupa kontrolna
118.Prymula R, Chlíbek R, Splino M, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Schuerman L. Safety of the 11-valent pneumococcal vaccine conjugated to non-typeable Haemophilus influenzae-derived protein D in the first 2 years of life and immunogenicity of the co-administered hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, Haemophilus influenzae type b and control hepatitis A vaccines. <i>Vaccine</i> . 2008 Aug 18;26(33):4563-70.	Nieadekwatna interwencja
119.Prymula R, Esposito S, Zuccotti GV, Xie F, Toneatto D, Kohl I, Dull PM. A phase 2 randomized controlled trial of a multicomponent meningococcal serogroup B vaccine (I): Effects of prophylactic paracetamol on immunogenicity and reactogenicity of routine infant vaccines and 4CMenB. <i>Hum Vaccines Immunother</i> 2014;10(7):1993-2004.	Nieadekwatna interwencja
120.Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novskova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both Streptococcus pneumoniae and non-typable Haemophilus influenzae: a randomized double-blind efficacy study. <i>Lancet</i> . 2006 Mar 4;367(9512):740-8.	Nieadekwatna interwencja
121.Prymula R, Siegrist CA, Chlíbek R, Zemickova H, Vackova M, Smetana J, Lommel P, Kaliskova E, Borys D, Schuerman L. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. <i>Lancet</i> . 2009 Oct 17;374(9698):1339-50.	Nieadekwatna interwencja
122.Quiambao B, Van Der Meeren O, Kolhe D, Gatchalian S. A randomized, dose-ranging assessment of the immunogenicity and safety of a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-whole cell pertussis/hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b (DTPw-HBV-IPV/Hib) vaccine vs. co-administration of DTPw-HBV/Hib and IPV vaccines in 12 to 24 months old Filipino toddlers. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> (2012) 8(3): 347-354.	Nieadekwatna interwencja
123.Rennels MB, Edwards KM, Keyserling HL, Reisinger K, Blatter MM, Quataert SA, Madore DV, Chang I, Malinoski FJ, Hackell JG. Paradoxical Safety and immunogenicity of four doses of Neisseria meningitidis group C vaccine conjugated to CRM(197) in United States infants. <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> (2001) 20(2): 153-159.	Nieadekwatna interwencja
124.Rennels MB, Englund JA, Bernstein DI, Losonsky GA, Anderson EL, Pichichero ME, Munoz FM, Wolff MC. Diminution of the anti-polynucleotide phosphate response to a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis/Haemophilus influenzae type b vaccine by concurrent inactivated poliovirus vaccination. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 19: 417-423, 2000.	Nieadekwatna interwencja
125.Ritz N, Mui M, Balloch A, Curtis N. Non-specific effect of Bacille Calmette-Guérin vaccine on the immune response to routine immunisations. <i>Vaccine</i> 2013;31(30):3098-103.	Nieadekwatna interwencja
126.Rodgers GL, Esposito S, Principi N, Gutierrez-Brito M, Diez-Domingo J, Pollard AJ, Snape MD, Martín-Torres F, Gruber WC, Patterson S, Thompson A, Gurtman A, Paradiso P, Scott DA. Immune response to 13-valent pneumococcal conjugate vaccine with a reduced dosing schedule. <i>Vaccine</i> . 2013 Oct 1;31(42):4765-74.	Opracowanie wtórne
127.Rodríguez-Melo FI, Morales JJR, Santos AHM, Rivas E, Vigne C, Noriega F. Immunogenicity and Safety of a Booster Injection of DTaP-IPV//Hib (Pentaxim) Administered Concomitantly with Tetravalent Dengue Vaccine in Healthy Toddlers Aged 15 to 18 Months in Mexico: a Randomized Trial. <i>Pediatric infectious disease journal</i> 2017, (no pagination).	Nieadekwatna interwencja
128.Rosado MM, Scarsella M, Pandolfi E, Cascioli S, Giorda E, Chionne P, Madonna E, Gesualdo F, Romano M, Ausiello CM, Rapicetta M, Zanetti AR, Tozzi A, Carsetti R. Switched memory B cells maintain specific memory independently of serum antibodies: the hepatitis B example. <i>Eur J Immunol</i> . 2011 Jun;41(6):1800-8.	Nieadekwatna grupa kontrolna
129.Rose MA, Juergens C, Schmoele-Thoma B, Gruber WC, Baker S, Zielen S. An open-label randomized clinical trial of prophylactic paracetamol coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and hexavalent diphtheria toxoid, tetanus toxoid, 3-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type b vaccine. <i>BMC Pediatr</i> . 2013 Jun 21;13:98.	Nieadekwatny cel badania
130.Ruiz-Palacios GM, Huang LM, Lin TY, Hernandez L, Guerrero ML, Villalobos AL, Van der Wielen M, Moreira M, Fissette L, Borys D, Miller JM. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 10-valent pneumococcal Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with the tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers: a randomized trial. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2013 Jan;32(1):62-71.	Nieadekwatna interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
131. Saluja T, Palkar S, Misra P, Gupta M, Venugopal P, Sood AK, Dhali RM, Shetty A, Dhaded SM, Agarikhedkar S, Choudhury A, Kumar R, Balasubramanian S, Babji S, Adhikary L, Dupuy M, Chadha SM, Desai F, Kukian D, Patnaik BN, Dhingra MS. Live attenuated tetravalent (G1-G4) bovine-human reassortant rotavirus vaccine (BRV-TV): Randomized, controlled phase III study in Indian infants. <i>Vaccine</i> 2017;35(28):3575-81.	Nieadekwatna interwencja
132. Scheifele DW, Ferguson M, Preedy G, Dewar M, Assudani D, Kuriyakose S, Van Der Meeren O, Han HH. Immunogenicity and safety of 3-dose primary vaccination with combined DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in Canadian Aboriginal and non-Aboriginal infants. <i>Vaccine</i> . 2015 Apr 15;33(16):1897-900.	Nieadekwatna interwencja
133. Schlaud M, Schmitz R, Poethko-Müller C, Kuhnert R. Vaccinations in the first year of life and risk of atopic disease - Results from the KiGGS study. <i>Vaccine</i> 2017;35(38):3136-62.	Nieadekwatna interwencja
134. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sanger R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus- inactivated polio virus and Haemophilus influenzae type b vaccines given as either separate or mixed injections. <i>J Pediatr</i> 137: 304-312, 2000.	Nieadekwatna grupa kontrolna
135. Schmitt HJ, Steul KS, Borkowski A, Ceddia F, Ypma E, Knuf M. Two versus three doses of a meningococcal C conjugate vaccine concomitantly administered with a hexavalent DTPa-IPV-HBV/Hib vaccine in healthy infants. <i>Vaccine</i> 26: 2242-2252, 2008	Nieadekwatna interwencja
136. Schultze S, Heining U, Lucking-Famira M, Fahrenstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. <i>Eur J Pediatr</i> 164: 432-435, 2003.	Nieadekwatna interwencja
137. Sifverdal SA, Assudani D, Kuriyakose S, Van Der Meeren O. Immunological persistence in 5 y olds previously vaccinated with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib at 3, 5, and 11 months of age. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2014, 10: 2795-2798.	Nieadekwatna interwencja
138. Sifverdal SA, Icardi G, Vesikari T, Flores SA, Pagnoni MF, Xu J, Liu GF, Stek JE, Boissard F, Thomas S, Ziani E, Lee AW. A Phase III randomized, double-blind, clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2, 4, and 11-12 months. <i>Vaccine</i> . 2016 Jul 19;34(33):3810-6.	Nieadekwatna interwencja
139. Spijkerman J, Veenhoven RH, Wijnga-Monsuur AJ, Elberse KE, van Gageldonk PG, Knol MU, de Melker HE, Sanders EA, Schouls LM, Berbers GA. Immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine administered according to 4 different primary immunization schedules in infants a randomized clinical trial. <i>JAMA</i> 2013;310(9):930-7.	Nieadekwatna interwencja
140. Steiner M, Ramakrishnan G, Gartner B, Van D, Jacquet JM, Schuster V. Lasting immune memory against hepatitis B in children after primary immunization with 4 doses of DTPa-HBV-IPV/Hib in the first and 2nd year of life. <i>BMC Infect Dis</i> 10:9: 1-5, 2010.	Nieadekwatna interwencja
141. Taddio A, Wong H, Welkovic B, Ilersich AL, Cole M, Goldbach M, Ipp M. A randomized trial of the effect of vaccine injection speed on acute pain in infants. <i>Vaccine</i> 2016, 34: 4672-4677.	Nieadekwatna interwencja
142. Tapiéro B, Halperin SA, Dionne M, Meekison W, Diaz-Mitoma F, Zickler P, Rubin E, Embree J, Bhuyan P, Lee AW, Li M, Tomovici A. Safety and immunogenicity of a hexavalent vaccine administered at 2, 4 and 6 months of age with or without a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine: a randomized, open-label study. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2013 Jan;32(1):34-61.	Nieadekwatna interwencja
143. Tejedor JC, Brzostek J, Konior R, Grunert D, Kolhe D, Baine Y, Van Der Wielen M7. Antibody Persistence in Young Children 3 Years after Vaccination with a Combined Haemophilus influenzae Type b-Neisseria meningitidis Serogroup C Conjugate Vaccine Coadministered with Diphtheria-Tetanus-Acellular Pertussis-Based and Pneumococcal Conjugate Vaccines. <i>Clin Vaccine Immunol</i> . 2016 Jul 5;23(7):553-63.	Nieadekwatna interwencja
144. Tejedor JC, Omeñaca F, García-Sicilia J, Esporrín C, Molina V, Marés J, Muro M, Sanjuan P, Méndez M, Teixidor R, Enrubia M, García-Corbeira P, Boceta R, Jacquet JM, Schuerman L; Spanish DTPa-IPV/Hib-049 Study Group. Antibody persistence after primary vaccination with a hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine coadministered with a meningococcal C-CRM197 vaccine and response to a DTPa-IPV/Hib booster at 18 months of age. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2006 Oct;25(10):943-5.	Nieadekwatna interwencja
145. Thollot F, Scheifele D, Pankow-Culot H, Cheuvart B, Leyssen M, Ulianov L, Miller JM. A randomized study to evaluate the immunogenicity and safety of a heptavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B, poliomyelitis, haemophilus influenzae b, and meningococcal serogroup C combination vaccine administered to infants at 2, 4 and 12 months of age. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2014, 33: 1246-1254.	Nieadekwatna grupa kontrolna
146. Tichmann I, Grunert D, Habash S, Freidel H, Schult R, Pfletschinger U, Gildberg PK, Meurice F, Sanger R. Persistence of antibodies in children primed with two different hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type B vaccines and evaluation of booster vaccination. <i>Hum Vaccin</i> 2: 249-254, 2006.	Nieadekwatna grupa kontrolna
147. Tichmann I, Freidel H, Grunert D, Habash S, Schult R, Maier R, Gildberg PK, Sengespeik HC, Meurice F, Sanger R. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of two commercially available	Nieadekwatna grupa kontrolna

Referencje	Powód wykluczenia
hexavalent vaccines administered as a primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age. <i>Vaccine</i> 23: 3272-3279, 2005.	
148. Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, Mahler H, Maechler G, Sanger R, Jacquet JM, Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 24: 70-77, 2005.	Nieadekwatna interwencja
149. Tregnaghi MW Sáez-Llorens X, López P, Abate H, Smith E, Póseman A, Calvo A, Wong D, Cortes-Barbosa C, Ceballos A, Tregnaghi M, Sierra A, Rodríguez M, Troitiño M, Carabajal C, Falaschi A, Leandro A, Castrejón MM, Lepetic A, Lommel P, Hausdorff WP, Borys D, Ruiz Guinazú J, Ortega-Barría E, Yarzabal JP, Schuerman L; COMPAS Group. Efficacy of pneumococcal nontypable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in young Latin American children: A double-blind randomized controlled trial. <i>PLoS Med.</i> 2014 Jun 3;11(6):e1001657; 1-18.	Nieadekwatna interwencja
150. Trotta F, Rizzo C, Santuccio C, Bella A; Pharmacovigilance Study Group On Pneumococcal Vaccination in Children. Comparative safety evaluation of 7-valent and 13-valent pneumococcal vaccines in routine paediatric vaccinations in four Italian regions, 2009 to 2011. <i>Eurosurveillance</i> 2013;20(7):1-8.	Nieadekwatna interwencja
151. van den Berg, Spijkerman J, François N, Swinnen K, Borys D, Schuerman L, Veenhoven RH, Sanders EA. Immunogenicity, Safety and Reactogenicity of a Booster Dose of the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable H. influenzae Protein D Conjugate Vaccine Coadministered With DTPs-IPV-Hib in Dutch Children: A Randomized Controlled Trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2016 Jul;35(7):e206-19.	Nieadekwatna interwencja
152. Van den Bergh MR, Spijkerman J, François N, Swinnen K, Borys D, Schuerman L, Veenhoven RH, Sanders EA. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine and DTPs-IPV-Hib when coadministered as a 3-dose primary vaccination schedule in The Netherlands: a randomized controlled trial. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> 30: e170-e178, 2011.	Nieadekwatna interwencja
153. van den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, François NA, Pascal TG, Borys D, Schuerman L, Ijzerman EP, Bruin JP, van der Ende A, Veenhoven RH, Sanders EA. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: a randomized controlled trial. <i>Clin Infect Dis.</i> 2013 Feb;56(3):e30-9.	Nieadekwatna grupa kontrolna
154. Van Der Meeren O, Bleckmann G, Crasta PD. Immune memory to hepatitis B persists in children aged 7-8 years, who were vaccinated in infancy with 4 doses of hexavalent DTPs-HBV-IPV/Hib (Infanrix hexa) vaccine. <i>Hum Vaccin Immunother</i> 2014, 10: 1682-1687.	Nieadekwatne punkty końcowe
155. Van Der Meeren O, Kuriyakose S, Kolhe D, Hardt K. Immunogenicity of Infanrix™ hexa administered at 3, 5 and 11 months of age. <i>Vaccine.</i> 2012 Apr 5;30(17):2710-4.	Opracowanie wtórne
156. van Westen E, Rodenburg GD, van Gils EJ, Tcherniseva I, Berbers GA, Cowell L, Goldblatt D, Rots NY, van den Dobbelaars GP, Sanders EA. Levels and functionality of antibodies after pneumococcal conjugate vaccine in schedules with different timing of the booster dose. <i>Vaccine</i> 2013;31(49):3834-42.	Nieadekwatna interwencja
157. van Westen E, Wijngaert-Monsuur AJ, Van Dijken HH, van Gaans-van den Brink JA, Kuipers B, Knol MJ, Berbers GA, Sanders EA, Rots NY, van Els CA. Differential B-Cell Memory Around the 11-Month Booster in Children Vaccinated with a 10- or 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. <i>Clin Infect Dis</i> 2015;61(3):342-9.	Nieadekwatne punkty końcowe
158. Vermeulen F, Dirix V, Verscheure V, Damis E, Vermeylen D, Lochet C, Mascart F. Persistence at one year of age of antigen-induced cellular immune responses in preterm infants vaccinated against whooping cough: comparison of three different vaccines and effect of a booster dose. <i>Vaccine</i> 2013, 31: 1981-1986.	Nieadekwatne punkty końcowe
159. Vesikari T, Becker T, Vertruyen AF, Poschet K, Flores SA, Pagnoni MF, Xu J, Liu GF, Stek JE, Boisnard F, Thomas S, Ziani E, Lee AW. A Phase III Randomized, Double-blind, Clinical Trial of an Investigational Hexavalent Vaccine Given at Two, Three, Four and Twelve Months. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2017 Feb;36(2):209-215.	Nieadekwatna interwencja
160. Vesikari T, Borrow R, Da Costa X, Richard P, Eymen C, Boisnard F, Lockhart S. Concomitant administration of a fully liquid, ready-to-use DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine with a meningococcal serogroup C conjugate vaccine in infants. <i>Vaccine</i> 2017, 35: 452-458.	Nieadekwatna interwencja
161. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P, Kimura A; EU Meningococcal B Infant Vaccine Study group. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: results of two randomised trials. <i>Lancet.</i> 2013 Mar 9;381(9869):323-33.	Nieadekwatna interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
162. Vesikari T, Forstén A, Desole MG, Ferrera G, Caubet M, Mesaros N, Boutriau D. A combined <i>Haemophilus influenzae</i> type B <i>Neisseria meningitidis</i> serogroup C tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic and well-tolerated when coadministered with diphtheria, tetanus, acellular pertussis hepatitis B-inactivated poliovirus at 3, 5 and 11 months of age: results of an open, randomized, controlled study. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2013 May;32(5):521-9.	Nieadekwatna interwencja
163. Vesikari T, Karvonen A, Borrow R, Kitchin N, Baudin M, Thomas S, Fiquet A. Results from a randomized clinical trial of coadministration of RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine, and NeisVac-C, a meningococcal serogroup C conjugate vaccine. <i>Clinical and Vaccine Immunology</i> (2011) 18:3; 878-884.	Nieadekwatna interwencja
164. Vesikari T, Karvonen A, Bouckennooghe A, Suryakiran PV, Smolenov I, Han HH. Immunogenicity, reactogenicity and safety of the human rotavirus vaccine RIX4414 oral suspension (liquid formulation) in Finnish infants. <i>Vaccine</i> . 2011 Mar 3;29(11):2079-84.	Nieadekwatna grupa kontrolna
165. Vesikari T, Karvonen A, Lindblad N, Korhonen T, Lommel P, Willems P, Dieussaert I, Schuerman L. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine coadministered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine in children aged 12 to 16 months. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 29: e47-e56, 2010.	Nieadekwatna interwencja
166. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, Meurice F, Han HH, Damaso S, Bouckennooghe A. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. <i>Lancet</i> . 2007 Nov 24;370(9601):1757-63.	Nieadekwatna interwencja
167. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Thollot F, Garcia-Corbeira P, Damaso S, Han HH, Bouckennooghe A. Immunogenicity and safety of the human rotavirus vaccine Rotarix co-administered with routine infant vaccines following the vaccination schedules in Europe. <i>Vaccine</i> . 2010 Jul 19;28(32):5272-9.	Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników
168. Vesikari T, Siltverdal SA, Jordanov E, Feroldi E. A Randomized, Controlled Study of DTaP-IPV-HB-PRP-T, a Fully Liquid Hexavalent Vaccine, Administered in a 3-, 5- and 11- to 12-month Schedule. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2017, 36: 87-93.	Nieadekwatna interwencja
169. Vesikari T, Wysoki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arsène J-P, Lommel P, Dieussaert I, Schuerman L. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2009;28:566-576.	Nieadekwatna interwencja
170. Vié le Sage F, Gaudelus J, Lert F, Dufour V, Texier N, Pouriol M, Schück S, Tehard B, Bréart G. Public health impact of <i>Infanrix hexa</i> ™ (DTPa-HBV-IPV/Hib) reimbursement: A study programme in France. Part 2: Evolution of the acceptability of infants' vaccination against hepatitis B in general and pediatric practices - the PRALINE study. <i>Rev Epidemiol Sante Publique</i> . 2016 Jun;64(3):183-94.	Nieadekwatny cel badania
171. von Kries R, Toschke AM, Strassburger K, Kundl M, Kalies H, Nennstiel U, Jorch G, Rosenbauer J, Giani G. Sudden and unexpected deaths after the administration of hexavalent vaccines (diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis, hepatitis B, <i>Haemophilus influenzae</i> type b): is there a signal? <i>Eur J Pediatr</i> . 2005 Feb;164(2):61-9	Nieadekwatna interwencja
172. Wang S, Tafalla M, Hanssens L, Dolhain J. A review of <i>Haemophilus influenzae</i> disease in Europe from 2000-2014: challenges, successes and the contribution of hexavalent combination vaccines. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2017 Nov;16(11):1095-1105.	Opracowanie wtórne
173. Whelan J, Hahné S, Berbers G, van der Klis F, Wijnands Y, Boot H. Immunogenicity of a hexavalent vaccine co-administered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Findings from the National Immunisation Programme in The Netherlands. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2012 Jun;8(6):743-8.	Nieadekwatna interwencja
174. Wijngaert-Monsuur AJ, van Westen E, Knol MJ, Jongerius RM, Zancoli M, Goldblatt D, van Gageldonk PG, Tcherniaeva I, Berbers GA, Rots NY. Direct Comparison of Immunogenicity Induced by 10- or 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine around the 11-Month Booster in Dutch Infants. <i>PLoS One</i> 2013, 10: e0144739.	Nieadekwatny typ badania
175. Wood N, Marshall H, White OJ, Holt PG, McIntyre P. Antibody and cell-mediated immunity to pertussis 4 years after monovalent acellular pertussis vaccine at birth. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2014 May;33(5):511-7.	Nieadekwatna interwencja
176. Wood N, McIntyre P, Marshall H, Robertson D. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2010 Mar;29(3):209-15.	Nieadekwatna interwencja
177. Wysoki J, Center KJ, Brzostek J, Majda-Stanisławska E, Szymanski H, Szenborn L, Czajka H, Hasić B, Dziuch J, Jackowska T, Witor A, Kosińska E, Konior R, Giardina PC, Sundarsayer V, Patterson S, Gruber WC, Scott DA, Gurtman A. A randomized study of fever prophylaxis and the immunogenicity of routine pediatric vaccinations. <i>Vaccine</i> . 2017 Apr 4;35(13):1926-1933.	Nieadekwatny cel badania

Referencje	Powód wykluczenia
178.Zanetti A, Desole MG, Romano L, d'Alessandro A, Conversano M, Ferrera G, Panico MG, Tomasi A, Zoppi G, Zuliani M, Thomas S, Soubeyrand B, Eymin C, Lockhart S. Safety and immune response to a challenge dose of hepatitis B vaccine in healthy children primed 10 years earlier with hexavalent vaccines in a 3, 3, 11-month schedule: An open-label, controlled, multicentre trial in Italy. <i>Vaccine</i> . 2017 Jul 13;35(32):4034-4040.	Nieadekwatna interwencja
179.Zanetti AR, Romano L, Giambi C, Pavan A, Carnelli V, Baitelli G, Malchiodi G, Valerio E, Barale A, Marchisio MA, Montù D, Tozzi AE, D'Ancona F; study group. Hepatitis B immune memory in children primed with hexavalent vaccines and given monovalent booster vaccines: an open-label, randomised, controlled, multicentre study. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2010 Nov;10(11):755-61.	Nieadekwatne punkty końcowe
180.Zepp F, Behre U, Kindler K, Laakmann KH, Pankow-Culot H, Mannhardt-Laakmann W, Beckers F, Descamps D, Willems P. Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in healthy children aged 12-23 months. <i>Eur J Pediatr</i> . 2007 Aug;166(8):857-64.	Nieadekwatna populacja
181.Zinke M, Disselhoff J, Gartner B, Jacquet JM. Immunological persistence in 4-6 and 7-9 year olds previously vaccinated in infancy with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib. <i>Hum Vaccin</i> 6:189-193, 2010.	Nieadekwatna interwencja
182.Zinke M, Kappes R, Kindler K, Paulus-Koschik A, Goering U, Disselhoff J, Soemantri P, Grunert D, Laakmann KH, Gunasekaran R, Gartner B, Jacquet JM. Immune memory to hepatitis B virus in 4-9-year old children vaccinated in infancy with four doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine. <i>Hum Vaccin</i> 3: 392-398, 2009.	Nieadekwatna interwencja
183.Knuf M, Pantazi-Chatzikonstantinou A, Pfletschinger U, Tichmann-Schumann I, Maurer H, Maurer L, Fischbach T, Zinke H, Pankow-Culot H, Papaevangelou V, Bianco V, Van der Wielen M, Miller JM. An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with <i>Infanrix</i> ™ hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12-23-month-old children. <i>Vaccine</i> . 2011 Jun 6;29(25):4264-73	Nieadekwatna interwencja
184.Lim FS, Han HH, Jacquet JM, Bock HL. Primary vaccination of infants against hepatitis B can be completed using a combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliomyelitis-Haemophilus influenzae type B vaccine. <i>Ann Acad Med Singapore</i> . 2007 Oct;36(10):301-6.	Nieadekwatna interwencja
185.Silfverdal SA, Høgh B, Bergsaker MR, Skerfving H, Lommel P, Borys D, Schuerman L. Immunogenicity of a 2-dose priming and booster vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2009 Oct;28(10): e276-82.	Nieadekwatna grupa kontrolna
186.Snape MD, Voysey M, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, Díez-Domingo J, Sokal E, Kieninger D, Prymula R, Duil PM, Kohl I, Barone M, Wang H, Toneatto D, Pollard AJ; European MenB Vaccine Study Group. Persistence of Bactericidal Antibodies After Infant Serogroup B Meningococcal Immunization and Booster Dose Response at 12, 18 or 24 Months of Age. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2016 Apr;35(4): e113-23	Nieadekwatna interwencja
187.Sáez-Llorens X, Rowley S, Wong D, Rodríguez M, Calvo A, Troitño M, Salas A, Vega V, Castrejón MM, Lommel P, Pascal TG, Hausdorff WP, Borys D, Ruiz-Guínazu J, Ortega-Barría E, Yarzabal JP, Schuerman L. Efficacy of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine against acute otitis media and nasopharyngeal carriage in Panamanian children - A randomized controlled trial. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2017 Jun 3;13(6):1-16.	Nieadekwatny cel badania
188.Shao PL, Lu CY, Hsieh YC, Bock HL, Huang LM; Taiwan <i>Infanrix</i> -069 Study Group. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-IPV/Hib vaccine co-administered with hepatitis B vaccine for primary and booster vaccination of Taiwanese infants. <i>J Formos Med Assoc</i> . 2011 Jun;110(6):415-22. doi: 10.1016/S0929-6646(11)60061-2.	Brak wyników dla ocenianej interwencji
189.Zanetti A, Parlato A, Romano L, Desole MG, Ferrera G, Giurdanella F, Zuliani M, Richard P, Thomas S, Fiquet A. Challenge with a hepatitis B vaccine in two cohorts of 4-7-year-old children primed with hexavalent vaccines: an open-label, randomised trial in Italy. <i>Vaccine</i> . 2012 Aug 24;30(33):5770-5.	Nieadekwatna interwencja
190.Knuf M, Pankow-Culot H, Grunert D, Rapp M, Panzer F, Köllges R, Fanic A, Habib A, Borys D, Dieussaert I, Schuerman L. Induction of immunologic memory following primary vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2012 Jan;31(1):e31-6. doi: 10.1097/INF.0b013e3182323ac2.	Nieadekwatna grupa kontrolna/ interwencja
191.Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Hernandez-Delgado L, Lavalle-Vitalobos A, Casas-Munoz A, Cervantes-Apolinar Y, Moreira M and Schuerman L. Immunogenicity, reactogenicity and safety of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Mexican infants. <i>Hum Vaccines</i> 7: 1137-1145, 2011.	Nieadekwatna interwencja

Referencje	Powód wykluczenia
192. Marshall GS, Marchant CD, Blatter M, Friedland LR, Aris E and Miller JM. Co-administration of a novel <i>Haemophilus influenzae</i> type b and <i>Neisseria meningitidis</i> serogroups C and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine does not interfere with the immune response to antigens contained in infant vaccines routinely used in the United States. <i>Hum Vaccin</i> 7: 259-264, 2011.	Nieadekwatna interwencja
193. Li RC, Li FX, Li YP, Hou QM, Li CG, Li YN, Chen FS, Hu XZ, Su WB, Zhang SM, Fang HH, Ye Q, Zeng TD, Liu TX, Li XB, Huang YN, Deng ML, Zhang YP and Ortiz E. Immunogenicity and safety of a pentavalent acellular pertussis combined vaccine including diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus and conjugated <i>Haemophilus influenzae</i> type b polysaccharide for primary vaccination at 2, 3, 4 or 3, 4, 5 months of age in infants in China. <i>Vaccine</i> 29: 1913-1920, 2011.	Nieadekwatna interwencja
194. Li RC, Li FX, Li YP, Hou QM, Li CG, Li YN, Chen FS, Hu XZ, Su WB, Zhang SM, Fang HH, Ye Q, Zeng TD, Liu TX, Li XB, Huang YN, Deng ML, Zhang YP and Ortiz E. Antibody persistence at 18-20 months of age and safety and immunogenicity of a booster dose of a combined DTaP-IPV//PRP-T vaccine compared to separate vaccines (DTaP, PRP-T and IPV) following primary vaccination of healthy infants in the People's Republic of China. <i>Vaccine</i> 29: 9337-9344, 2011.	Nieadekwatna interwencja
195. Mantadakis E, Thomaidis S, Efraimidou EN, Rametani A and Chatzimichael A. Transient hepatitis B surface antigen circulation after Infranix-Hexa: a case report and review of the literature. <i>Eur J Pediatr</i> 169: 1139-1141, 2010.	Nieadekwatny typ badania (case study)
196. Marchant CD, Miller JM, Marshall GS, Blatter M, Aris E, Friedland LR and Boutriau D. Randomized trial to assess immunogenicity and safety of <i>haemophilus influenzae</i> type B and <i>neisseria meningitidis</i> serogroups C and y-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> 29: 48-52, 2010.	Nieadekwatna interwencja
197. Lackmann GM. Comparative investigation of the safety of hexavalent vaccines for primary scheduled infant immunizations in Germany over time period of 2 years. <i>Med Sci Monit</i> 2004; 10(9): P196-98.	Nieadekwatny typ badania (badanie obserwacyjne)
198. Kiely M, Billard MN, Toth E, Zafack JG, Landry M, Skowronski DM, De Serres G. Investigation of an increase in large local reactions following vaccine schedule change to include DTaP-HB-IPV-Hib (Infranix-hexa [®]) and MMRV (ProQuad [®]) at 18 months of age. <i>Vaccine</i> . 2018 Oct 29;36(43):6688-6694.	Nieadekwatna interwencja
199. Kim YK, Vidor E, Kim HM, Shin SM, Lee KY, Cha SH, Ma SH, Kim DH, Lee J, Park SE, Lee H, Kim JD, Kim KH, Kim KH, Kim JH; Study Group. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine compared with the standard of care in infants in the Republic of Korea. <i>Vaccine</i> . 2017 Jul 13;35(32):4022-4028. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.05.062. Epub 2017 Jun 16.	Nieadekwatna interwencja
200. Lake P, Kasting ML, Malo T, Giuliano AR, Vadaparampil ST. An environmental scan to examine stakeholder perspectives on human papillomavirus vaccination: A mixed methods study. <i>Vaccine</i> . 2019 Jan 3;37(1):187-194.	Nieadekwatny cel badania
201. Lee LY, Chan SM, Ong C, M Aw M, Wong F, Saw S, Lee GH, Thoon KC, Phua KB. Comparing monovalent and combination hepatitis B vaccine outcomes in children delivered by mothers with chronic hepatitis B. <i>J Paediatr Child Health</i> . 2019 Mar;55(3):327-332. doi: 10.1111/jpc.14194.	Nieadekwatna interwencja
202. Madhi SA, López P, Zambrano B, Jordanov E, B'Chir S, Noriega F, Feroldi E. Antibody persistence in pre-school children after hexavalent vaccine infant primary and booster administration. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2019;15(3):658-668.	Nieadekwatna interwencja
203. Martín-Torres F, Díez-Domingo J, Feroldi E, Jordanov E, B'Chir S, Da Costa X. Evaluation of a Hexavalent-Pentavalent-Hexavalent Infant Primary Vaccination Series Followed by a Pentavalent Booster Vaccine in Healthy Infants and Toddlers. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2019 Mar;38(3):317-322.	Nieadekwatna interwencja
204. Monge S, Hahné SJ, de Melker HE, Sanders EA, van der Ende A, Knol MJ. Effectiveness of the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine against invasive <i>Haemophilus influenzae</i> type b disease in the Netherlands (2003-16): a case-control study. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2018 Jul;18(7):749-757.	Nieadekwatny typ badania (brak RCT)
205. Pedersen KB, Holck ME, Jensen AKG, Suppli CH, Benn CS, Krause TG, Sjørup S. How are children who are delayed in the Childhood Vaccination Programme vaccinated: A nationwide register-based cohort study of Danish children aged 13-24 months and semi-structured interviews with vaccination providers. <i>Scand J Public Health</i> . 2018 Jul 1:1403494818786146.	Nieadekwatny typ badania (brak RCT)
206. Rybak A, Vié le Sage F, Béchet S, Werner A, Thiebault G, Bakhache P, Virey B, Coulin E, Cohen R, Levy C. Timeliness of routine immunization in non-preterm children less than 2 years old using electronic data capture in an ambulatory setting in France in the context of vaccine hesitancy. <i>Arch Pediatr</i> . 2019 Feb;26(2):56-64.	Nieadekwatny cel badania
207. Schwarz TF, Behre U, Adelt T, Donner M, Suryakiran PV, Janssens W, Mesáros N, Panzer F. Long-term antibody persistence against hepatitis B in adolescents 14-15-years of age vaccinated with 4 doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in infancy. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2019;15(1):235-241.	Nieadekwatny typ badania (brak RCT)

Referencje	Powód wykluczenia
208. Vesikari T, Borrow R, Da Costa X, Thomas S, Eymen C, Boissard F, Lockhart S. Concomitant administration of a fully liquid ready-to-use DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine with a meningococcal ACWY conjugate vaccine in toddlers. <i>Vaccine</i> . 2018 Dec 18;36(52):8019-8027.	Nieadekwatna interwencja
209. Wood N, Nolan T, Marshall H, Richmond P, Gibbs E, Perrett K, McIntyre P. Immunogenicity and Safety of Monovalent Acellular Pertussis Vaccine at Birth: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Pediatr</i> . 2018 Nov 1;172(11):1045-1052.	Nieadekwatna interwencja
210. Xu J1, Stek JE, Ziani E, Liu GF, Lee AW. Integrated Safety Profile of a New Approved, Fully Liquid DTaP3-HB-IPV-Hib Vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2019 Apr;38(4):439-443.	Nieadekwatna interwencja
211. Dolhain J, Janssens W, Mesaros N, Hanssens L, Fierens F. Hexavalent vaccines: increasing options for policy-makers and providers. A review of the data supporting interchangeability (substitution with vaccines containing fewer antigens) and mixed schedules from the same manufacturer. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2018 Jun;17(6):513-524.	Opracowanie wtórne
212. Puliyel J, Sathyamala C. <i>Infanrix hexa</i> and sudden death: a review of the periodic safety update reports submitted to the European Medicines Agency. <i>Indian J Med Ethics</i> . 2018 Jan-Mar;3(1):43-47. doi: 10.20529/UME.2017.079.	Opracowanie wtórne
213. Gorczyca D, Schwirten U: Sensorimotor polyneuropathy after hexavalent vaccination. <i>Scand J Infect Dis</i> 2014, 46: 66-68.	Nieadekwatny typ badania (case report)
214. Sonczyk-Zapels A, Król M, Borszewska-Kornacka MK. Vaccination in newborns below 1000 g before discharge - Complication following vaccination, case report. Szczepienia u noworodków poniżej 1000 g przed wypisem do domu-powikłanie, opis sytuacji klinicznej. <i>Pediatrics Polska</i> (2013) 88:2 (200-205).	Nieadekwatny typ badania (case report)
215. Heininger U, Schlassa D. Two Distinct Episodes Of Whooping Cough Caused By Consecutive Bordetella Pertussis And Bordetella Parapertussis Infections In A Fully Immunized Healthy Boy. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2016 Nov;35(11):1273-1276.	Nieadekwatny typ badania (case report)
216. Vigo A, Costagliola G, Ferrero E, Noce S. Hypotonic-hyposensitive episodes after administration of hexavalent DTP-based combination vaccine: A description of 12 cases. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2017 Jun 3;13(6):1375-1378.	Nieadekwatny typ badania (case series)
217. Kienast AK, Mentze D, Hoeger PH. Nicolau's syndrome induced by intramuscular vaccinations in children: report of seven patients and review of the literature. <i>Clin Exp Dermatol</i> . 2008 Aug;33(5):553-8.	Nieadekwatny typ badania (case series)
218. Lin T-Y, Lu CY, Chang LY, Chiu CH, Huang YC, Bock HL, Tang H, François N, Moreira M, Schuerman L, Huang LM. Immunogenicity and safety of 10-valent pneumococcal non-typeable <i>Haemophilus influenzae</i> protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with routine childhood vaccines in Taiwan. <i>Journal of the Formosan Medical Association</i> (2012) 111, 495-503.	Nieadekwatny typ badania (badanie obserwacyjne)
219. Kemmeren JM, van der Maas NA, de Melker HE: Comparison of the tolerability of newly introduced childhood vaccines in the Netherlands. <i>Eur J Pediatr</i> 2017, 176: 757-768.	Nieadekwatny typ badania (badanie interwencyjne)
220. Bulik N-B; Busca C., Farcas A., Oniga O. Hexavalent vaccine in Europe: safety data from the randomized clinical trials. <i>Farmacía</i> , 2018, Vol. 66, 3.	Przegląd systematyczny
Lista badań wykluczonych z aktualnej raportu z 2021 r.	
221. Agjer, M. S., Chollet, N., Bediou, E., Boyer Gervoise, M. and Jonville-Bera, A. P. Transient major hypothermia associated with acetaminophen: A pediatric case report and literature review. <i>Archives de Pédiatrie</i> . 2019. 26(6):358-360.	Nieadekwatny typ badania (case report)
222. Barug, D., Berbers, G. A. M., van Houten, M. A., Kuijper, M., Pronk, I., Knol, M. J., Sanders, E. A. M. and Rots, N. Y. Infant antibody levels following 10-valent pneumococcal-protein D conjugate and DTaP-Hib vaccinations in the first year of life after maternal Tdap vaccination: An open-label, parallel, randomised controlled trial. <i>Vaccine</i> . 2020. 38(29):4632-4639.	Nieadekwatna interwencja
223. Barug, D., Pronk, I., van Houten, M. A., Versteegh, F. G. A., Knol, M. J., van de Kasstele, J., Berbers, G. A. M., Sanders, E. A. M. and Rots, N. Y. Maternal pertussis vaccination and its effects on the immune response of infants aged up to 12 months in the Netherlands: an open-label, parallel, randomised controlled trial. <i>The Lancet Infectious Diseases</i> . 2019. 19(4):392-401.	Nieadekwatna interwencja
224. Bauwens, J., Saenz, L. H., Reusser, A., Künzli, N. and Bonhoeffer, J. Safety of Co-administration versus separate administration of the same vaccines in children: A systematic literature review. <i>Vaccines</i> . 2020. 8(1)	Przegląd systematyczny (nieadekwatna interwencja)

Referencje	Powód wykluczenia
225. Bayliss, J., Nissen, M., Prakash, D., Richmond, P., Oh, K. B. and Nolan, T. Control of vaccine preventable diseases in Australian infants: reviewing a decade of experience with DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> . 2020.1-13.	Opracowanie wtórne
226. Besuregard, M., Brousseau, N., Ouski, M., Kiely, M., Sauvageau, C., Clément, P. and Guay, M. Participation in an action research project on vaccine services for children: relationship with vaccine delays. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> . 2020.	Nieadekwatna interwencja
227. Borszewska-Kornacka, M. K., Wilińska, M., Kałsiak, M., Baszczyńska, J., Witwicki, J. and Klemińska-Nowak, M. How neonatologists implement vaccination in premature newborns. <i>Pediatrics Polska</i> . 2018. 93(1):51-56.	Nieadekwatna interwencja
228. Breakwell, L., Anga, J., Cooley, G., Ropiti, L., Gwyn, S., Wannemuehler, K., Woodring, J., Ogaoga, D., Martin, D., Patel, M. and Tohme, R. A. Seroprevalence of chronic hepatitis B virus infection and immunity to measles, rubella, tetanus and diphtheria among schoolchildren aged 6–7 years old in the Solomon Islands, 2016. <i>Vaccine</i> . 2020. 38(30):4679-4686.	Nieadekwatna populacja
229. Bulik, N. B., Bucza, C., Leucuța, D., Farcaș, A., Cristina, A., Mureșan, S., Mureșan, I. and Oniga, O. Reactogenicity and medically attended adverse events following hexavalent vaccination: An observational prospective study. <i>Farmacia</i> . 2019. 67(6):1018-1024.	Nieadekwatna interwencja
230. Chiappini, E., Petrolini, C., Caffarelli, C., Calvani, M., Cardinale, F., Duse, M., Licari, A., Manti, S., Martelli, A., Minasi, D., Miraglia Del Giudice, M., Pajno, G. B., Pietrasanta, C., Pugni, L., Tosca, M. A., Mosca, F. and Marsiglia, G. L. Hexavalent vaccines in preterm infants: an update by Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. <i>Ital J Pediatr</i> . 2019. 45(1):143.	Przegląd systematyczny
231. Chiappini, E., Petrolini, C., Sandini, E., Licari, A., Pugni, L., Mosca, F. A. and Marsiglia, G. L. Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2019. 18(3):523-543.	Przegląd systematyczny (nieadekwatna interwencja)
232. Chitkara, A. J., Parikh, R., Mihalyi, A. and Kolhapure, S. Hexavalent Vaccines in India: Current Status. <i>Indian Pediatrics</i> . 2019. 56(11):939-950.	Opracowanie wtórne
233. Clarke, E., Bashorun, A. O., Okoye, M., Umesí, A., Badjie Hydar, M., Adigweme, I., Dhere, R., Sethna, V., Kampmann, B., Goldblatt, D., Tate, A., Weiner, D. H., Flores, J., Alderson, M. R. and Lamola, S. Safety and immunogenicity of a novel 10-valent pneumococcal conjugate vaccine candidate in adults, toddlers, and infants in The Gambia—Results of a phase 1/2 randomized, double-blinded, controlled trial. <i>Vaccine</i> . 2020. 38(2):399-410.	Nieadekwatna interwencja
234. Cohen, R., Thiebault, G., Bakache, P. and Haas, H. Hexavalent (D-T-IPV-Pertussis-Hib-Hep B) vaccines. <i>Journal de Pédiatrie et de Puericulture</i> . 2020. 33(1):3-7.	Opracowanie wtórne
235. Çuhaci Çakır, B., Saylı, T. R., Kara Uzun, A. and Suiğmez, U. Pain response comparison between two different vaccinations. <i>Hong Kong Journal of Paediatrics</i> . 2020. 23(3):159-165.	Nieadekwatna interwencja
236. Di Mauro, A., Baldassarre, M. E., Schettini, F., Capozza, M., Panza, R., Di Mauro, F., Bianchi, F. P., Tafuri, S. and Laforgia, N. Interventions for improving vaccine literacy in Neonatal Intensive Care Unit. A single centre experience and future perspective. <i>Italian Journal of Pediatrics</i> . 2019. 45(Nieadekwatna interwencja
237. Dolhain, J., Janssens, W., Dindore, V. and Mihalyi, A. Infant vaccine co-administration: review of 18 years of experience with GSK's hexavalent vaccine co-administered with routine childhood vaccines. <i>Expert Review of Vaccines</i> . 2020. 19(5):419-443.	Przegląd systematyczny
238. Dolhain, J., Janssens, W., Sohn, W. Y., Dindore, V. and Mukherjee, P. Integration of hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B virus, inactivated poliomyelitis and <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugate vaccine within existing national recommendations following a birth dose of monovalent hepatitis B virus vaccine: results of a systematic review in the Asia Pacific region. <i>Expert Review of Vaccines</i> . 2019. 18(9):921-933.	Przegląd systematyczny
239. Duszynski, K. M., Pratt, N. L., Lynch, J. W., Berry, J. G. and Gold, M. S. Use of different combination diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines does not increase risk of 30-day infant mortality. A population-based linkage cohort study using administrative data from the Australian Childhood Immunisation Register and the National Death Index. <i>Vaccine</i> . 2019. 37(2):280-288.	Nieadekwatna interwencja
240. Gehrt, L., Rieckmann, A., Kiraly, N., Jensen, A. K. G., Aaby, P., Benn, C. S. and Sorup, S. Timeliness of DTaP-IPV-Hib Vaccination and Development of Atopic Dermatitis Between 4 Months and 1 Year of Age—Register-Based Cohort Study. <i>Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice</i> . 2020.	Nieadekwatna interwencja
241. Gottlob, S., Gille, C. and Poets, C. F. Randomized Controlled Trial on the Effects of Morning versus Evening Primary Vaccination on Episodes of Hypoxemia and Bradycardia in Very Preterm Infants. <i>Neonatology</i> . 2019. 116(4):315-320.	Nieadekwatny cel badania

Referencje	Powód wykluczenia
242. Guerra, L., Pedicelli, C., Fania, L., De Luca, N., Condorelli, A. G., Mazzanti, C. and Di Zenzo, G. Infantile bullous pemphigoid following vaccination. <i>European Journal of Dermatology</i> . 2018. 28(5):708-710.	Nieadekwatny typ badania (case report)
243. Huang, K., Tao, S., Zhou, X., Mo, J., Zhu, B., Shen, P., Lin, H., Arena, P. J. and He, N. Incidence rates of health outcomes of interest among Chinese children exposed to selected vaccines in Yinzhou Electronic Health Records: A population-based retrospective cohort study. <i>Vaccine</i> . 2020. 38(18):3422-3428.	Nieadekwatna interwencja
244. Insulander, M., Lindh, G., Stenkvist, J., Samuelson, A. and Fischler, B. Long-term follow-up of a vaccination program for infants born to HBsAg-positive mothers in Stockholm County, Sweden. <i>Vaccine</i> . 2020. 38(4):790-793.	Nieadekwatna interwencja
245. Jensen, A., Andersen, P. K. and Stensballe, L. G. Early childhood vaccination and subsequent mortality or morbidity: Are observational studies hampered by residual confounding? A Danish register-based cohort study. <i>BMJ Open</i> . 2019. 9(9)	Nieadekwatna interwencja
246. Kim KH, CS Kim, HM Kim, JD Kim, SH Ma, DH Kim, PH Hwang, JW Han, TJ Lee, JH Kim, N Karkada, N Meszaros, WY Sohn, JH Kim Immunogenicity and safety of a combined DTPa-IPV/Hib vaccine administered as a three-dose primary vaccination course in healthy Korean infants: phase III, randomized study. <i>Human vaccines & immunotherapeutics</i> , 2019, 15(2), 317-326	Nieadekwatna interwencja
247. Li, Z., Xu, J., Tan, H., Zhang, C., Chen, J., Ni, L., Yun, X., Huang, Y. and Wang, W. Safety of pentavalent DTaP-IPV/Hib combination vaccine in post-marketing surveillance in Guangzhou, China, from 2011 to 2017. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> . 2020. 99(149-153).	Nieadekwatna interwencja
248. Lombardi, N., Crescioli, G., Bettiol, A., Tuccori, M., Rossi, M., Bonaiuti, R., Ravaldi, C., Levi, M., Mugelli, A., Ricci, S., Lippi, F., Azzari, C., Bonanni, P. and Vannacci, A. Vaccines safety in children and in general population: A pharmacovigilance study on adverse events following anti-infective vaccination in Italy. <i>Frontiers in Pharmacology</i> . 2019. 10(AUG)	Nieadekwatna interwencja
249. Madhi, S. A., López, P., Zambrano, B., Jordanov, E., B'Chir, S., Noriega, F. and Feroldi, E. Antibody persistence in pre-school children after hexavalent vaccine infant primary and booster administration. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> . 2019. 15(3):658-668.	Nieadekwatna interwencja
250. Martinelli, D., Fortunato, F., Del Matto, G., Iannelli, G. and Prato, R. Post-marketing surveillance study of the DTaP2-IPV-HB-Hib (Hexyon) vaccine administered in preterm infants in the Apulia region, Italy, in 2017. <i>Vaccine</i> . 2020. 38(33):3148-3153.	Nieadekwatna interwencja
251. Martínón-Torres, F., Boissonard, F., Thomas, S., Sadorge, C. and Borrow, R. Immunogenicity and safety of a new hexavalent vaccine (DTaP5-IPV-HB-Hib) administered in a mixed primary series schedule with a pentavalent vaccine (DTaP3-IPV-Hib). <i>Vaccine</i> . 2017. 35(30):3764-3772.	Nieadekwatna interwencja
252. Mudunoi, D. S., Ac, A., Sebastian, J. and Ravi, M. D. Evaluating the pain responses among infants receiving rotavirus vaccine versus oral polio vaccine before the administration of pentavalent vaccine with inactivated polio vaccine: A randomized study. <i>Indian Journal of Public Health Research and Development</i> . 2020. 11(7):246-251.	Nieadekwatna interwencja
253. Nakayama, T., Vidor, E., Tzuzuki, D., Nishina, S., Sasaki, T., Ishii, Y., Mizukami, H. and Tsuge, H. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV/Hib pentavalent vaccine given as primary and booster vaccinations in healthy infants and toddlers in Japan. <i>J Infect Chemother</i> . 2020. 26(7):651-659.	Nieadekwatna interwencja
254. O'Connor, D., Pinto, M. V., Sheerin, D., Tomic, A., Drury, R. E., Channon-Wells, S., Galal, U., Dold, C., Robinson, H., Kerridge, S., Plested, E., Hughes, H., Stockdale, L., Sadarangani, M., Snape, M. D., Rollier, C. S., Levin, M. and Pollard, A. J. Gene expression profiling reveals insights into infant immunological and febrile responses to group B meningococcal vaccine. <i>Molecular Systems Biology</i> . 2020. 16(11)	Nieadekwatna interwencja
255. Obando-Pacheco, P., Rivero-Calle, I., Raguidin, P. F. and Martínón-Torres, F. DTaP5-HBV-IPV-Hib pediatric hexavalent combination vaccine for use in children from 6 weeks through to 4 years of age. <i>Expert Review of Vaccines</i> . 2019. 18(11):1115-1126.	Nieadekwatna interwencja
256. Oliver, J. L., Sadorge, C., Boissonard, F., Snape, M. D., Tomlinson, R., Mann, R., Rudd, P., Bhakthavatsala, S., Faust, S. N., Heath, P. T., Hughes, S. M., Borrow, R., Thomas, S. and Finn, A. Randomized clinical trial of DTaP5-HB-IPV-Hib vaccine administered concomitantly with meningococcal serogroup C conjugate vaccines during the primary infant series. <i>Vaccine</i> . 2020. 38(33):3718-3723.	Nieadekwatna interwencja
257. Oliver, S. E. and Moore, K. L. Licensure of a Diphtheria and Tetanus Toxoids and Acellular Pertussis, Inactivated Poliovirus, Haemophilus influenzae Type b Conjugate, and Hepatitis B Vaccine, and Guidance for Use in Infants. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep</i> . 2020. 69(5):136-139.	Nieadekwatna interwencja
258. Perrett, K. P., Halperin, S. A., Nolan, T., Carmona Martínez, A., Martínón-Torres, F., García-Sicilia, J., Vírta, M., Vanderkooi, O. G., Zuccotti, G. V., Manzoni, P., Kostanyan, L., Meyer, N., Cerejido, M. A., Cheuvart, B., Kuriyakose, S. O., Stranak, Z., Merino Arribas, J. M., Cilleruelo Ortega, M. J., Miranda-Valdivieso, M., Arias Novas, B., Ramos Amador, J. T., Omenaca, F., Baca, M., Marchisio, P. G. and	Nieadekwatna interwencja (cel badania)

Referencje	Powód wykluczenia
Mesaros, N. Impact of tetanus-diphtheria-acellular pertussis immunization during pregnancy on subsequent infant immunization seroresponses: follow-up from a large randomized placebo-controlled trial. <i>Vaccine</i> . 2020. 38(8):2105-2114.	
259. Posuwan, N., Wanlapakorn, N., Vongpunsawad, S., Sintusek, P., Leuridan, E., Van Damme, P. and Poovorawan, Y. Comparison of hepatitis B surface antibody levels induced by the pentavalent DTaP-HB-Hib versus the hexavalent DTaP-HB-Hib-IPV vaccine, administered to infants at 2, 4, 6, and 18 months of age, following monovalent hepatitis B vaccination at birth. <i>Vaccine</i> . 2020. 38(7):1643-1651.	Nieadekwatna grupa kontrolna
260. Pradhan, R., Sharma Gautam, J., Tinkari, B. S., Adhikari, N. and Bose, A. S. Vaccine safety surveillance informs public health policy beyond immunization: A case-series on bleeding following vaccination, Nepal, 2016–2018. <i>Vaccine</i> . 2020. 38(40):6320-6326.	Nieadekwatny typ badania (case series)
261. Punte, I., Verheust, C., Hanssens, L. and Dolhain, J. Safety profile of Infanrix hexa—17 years of GSK's passive post-marketing surveillance. <i>Expert Review of Vaccines</i> . 2020. 19(8):771-779.	Nieadekwatny typ badania (badanie obserwacyjne)
262. Piyali Mukherjee, Essè Ifèbi Hervé Akpo, Anastasia Kuznetsova, Markus Knuf, Sven-Arne Silfverdal, Pope Kosalaraksa & Attila Mihályi. Hexavalent vaccines in infants: a systematic literature review and meta-analysis of the solicited local and systemic adverse reactions of two hexavalent vaccines. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2021 Mar 4. doi: 10.1080/14760584.2021.1892493. Online ahead of print.	Przegląd systematyczny
263. Raison-Peyron, N. and Bessis, D. Persistent postvaccinal nodules with localized involutinal lipotrophy in a young child. <i>International Journal of Dermatology</i> . 2020. 59(9):e327-e328.	Nieadekwatny typ badania (case report)
264. Ricci, S., Canessa, C., Lodi, L., Giovannini, M., Lippi, F., Moriando, M., Nieddu, F. and Azzari, C. Invasive <i>Haemophilus influenzae</i> Type b Disease in the Post Hexavalent Era: Ten Years of Molecular Surveillance in Tuscany. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2020. 39(4):294-297.	Nieadekwatna interwencja
265. Rice, T. F., Diavatopoulos, D. A., Smits, G. P., van Gageldonk, P. G. M., Berbers, G. A. M., van der Klis, F. R., Vamvakas, G., Donaldson, B., Bouqueau, M., Holder, B. and Kampmann, B. Antibody responses to <i>Bordetella pertussis</i> and other childhood vaccines in infants born to mothers who received pertussis vaccine in pregnancy – a prospective, observational cohort study from the United Kingdom. <i>Clinical and Experimental Immunology</i> . 2019. 197(1):1-10.	Nieadekwatna interwencja
266. Sebastian, J., Gurumurthy, P., Ravi, M. D. and Ramesh, M. Active surveillance of adverse events following immunization (AEFI): a prospective 3-year vaccine safety study. <i>Ther Adv Vaccines Immunother</i> . 2019. 7(2515133519889000).	Nieadekwatna interwencja
267. Sioniki, A. A., Gkenti, D., Papadimitriou, E., Dimitriou, G. and Karatza, A. Vaccinations in infants born preterm: An update. <i>Current Pediatric Reviews</i> . 2020. 16(2):148-153.	Przegląd systematyczny (nieadekwatna interwencja)
268. Susaria, S. K., Gupta, M., Mantan, M., Dhongade, R., Bhave, S., Das, R. K., Ray, R. K., Ramesh Babu, T., Ravi, M. D., Krishnamurthy, B., James, S., Sandhya, G., Satish, M. and Sahoo, D. P. Immunogenicity and safety of a liquid Pentavalent (DTaP-Hb-Hib) combination vaccine manufactured by Human Biologicals Institute in 6–8weeks old healthy infants: A phase III, randomized, single blind, non-inferiority study. <i>Vaccine</i> . 2019. 37(36):5432-5439.	Nieadekwatna interwencja
269. Syed, Y. Y. DTaP-IPV-HepB-Hib Vaccine (Hexyon®): An Updated Review of its Use in Primary and Booster Vaccination. <i>Pediatric Drugs</i> . 2019. 21(5):397-408; Correction: <i>Paediatr Drugs</i> . 2019. 21(6):301.	Przegląd systematyczny /opracowanie wtórne
270. Tomás-Pérez, M., Gómez-Traseira, C., González-Munoz, M. and Quirce, S. Adverse reaction with hexavalent vaccine: An unusual case. <i>Allergologia et Immunopathologia</i> . 2020.	Nieadekwatna interwencja (case report)
271. Tran, T. M. P., Maertens, K., Hoang, H. T. T., Van Damme, P., Leuridan, E. and Hens, N. Elucidating the difference in the kinetics of antibody titres of infants in Belgium and Vietnam. <i>Vaccine</i> . 2020. 38(45):7079-7086.	Nieadekwatny cel badania
272. Vesikari, T., Xu, J., Johnson, D. R., Hall, J., Marček, T., Goveia, M. G., Acosta, C. J. and Lee, A. W. T. Hepatitis B and pertussis antibodies in 4- to 5-year-old children previously vaccinated with different hexavalent vaccines. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> . 2020. 16(4):867-874.	Nieadekwatna populacja
273. Vírta, M., Soininen, A., Patel, D. M., Petit, C., Tabar, C. and Lybis, O. Persistence of Hepatitis B Immune Memory Until 6 Years of Age Following Hexavalent DTaP-IPV-HB-PRP ^{TT} Vaccination in a 3-, 5- and 11- to 12-month Schedule and Response to a Subsequent Hepatitis B Challenge Vaccination. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2021. 40(1):e28-e30.	Nieadekwatna interwencja
274. Wanlapakorn, N., Maertens, K., Thongmee, T., Srimuan, D., Thatsanathorn, T., Van Damme, P., Leuridan, E. and Poovorawan, Y. Levels of antibodies specific to diphtheria toxoid, tetanus toxoid, and	Nieadekwatna grupa kontrolna

Referencje	Powód wyłączenia
Haemophilus influenzae type b in healthy children born to Tdap-vaccinated mothers. <i>Vaccine</i> . 2020. 38(44):6914-6921.	
275. Wanlapakorn, N., Msertens, K., Vongpunsawad, S., Puenpa, J., Tran, T. M. P., Hens, N., van Damme, P., Thiriard, A., Raze, D., Locht, C., Poovorawan, Y. and Leuridan, E. Quantity and quality of antibodies after acellular versus whole-cell pertussis vaccines in infants born to mothers who received tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccine during pregnancy: A randomized trial. <i>Clinical Infectious Diseases</i> . 2020. 71(1):72-80.	Nieadekwatna grupa kontrolna
276. Wilck, M. B., Xu, Z. J., Stek, J. E. and Lee, A. W. Safety and immunogenicity of a fully-liquid DTaP-IPV-Hib-HepB vaccine (Vaxelis™) in premature infants. <i>Human Vaccines and Immunotherapeutics</i> . 2020.	Opracowanie wtórne
277. Xu, J., Stek, J. E., Ziani, E., Liu, G. F. and Lee, A. W. Integrated Safety Profile of a New Approved, Fully Liquid DTaP3-HB-IPV-Hib Vaccine. <i>Pediatric Infectious Disease Journal</i> . 2019. 38(4):439-443.	Opracowanie wtórne
278. Zafack, J. G., Bureau, A., Skowronski, D. M. and De Serres, G. Adverse events following immunisation with four-component meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB): interaction with co-administration of routine infant vaccines and risk of recurrence in European randomised controlled trials. <i>BMJ Open</i> . 2019. 9(5):e026953.	Opracowanie wtórne
279. Zimmermann, P., Donath, S., Perrett, K. P., Messina, N. L., Ritz, N., Netea, M. G., Flanagan, K. L., van der Klis, F. R. M. and Curtis, N. The influence of neonatal Bacille Calmette-Guérin (BCG) immunisation on heterologous vaccine responses in infants. <i>Vaccine</i> . 2019. 37(28):3733-3744.	Nieadekwatna interwencja
280. Zimmermann, P., Perrett, K. P., van der Klis, F. R. M. and Curtis, N. The immunomodulatory effects of measles-mumps-rubella vaccination on persistence of heterologous vaccine responses. <i>Immunology and Cell Biology</i> . 2019. 97(6):577-585.	Nieadekwatna interwencja

23. SPIS TABEL

Tabela 1 Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu dla analizowanej interwencji (PICOS)	35
Tabela 2 Przegląd systematyczny – Tozzi 2007 [86]	47
Tabela 3 Przegląd systematyczny – Dhillon 2010 [20]	48
Tabela 4 Przegląd systematyczny – Bulik 2018 [9]	51
Tabela 5 Przegląd systematyczny – Chiappini 2019 [16]	53
Tabela 6 Przegląd systematyczny – Dolhain 2019 [22]	55
Tabela 7 Przegląd systematyczny – Dolhain 2020 [21]	57
Tabela 8 Przegląd systematyczny – Mukherjee 2021 [101]	60
Tabela 9 Metodyka badań (Zepp 2004, Arístegui 2003, Cheng 2004)	66
Tabela 10 Kryteria włączenia/wykluczenia w analizowanych badaniach (Zepp 2004, Arístegui 2003, Cheng 2004)	71
Tabela 11 Charakterystyki wyjściowe dzieci włączonych do badań (Zepp 2004, Cheng 2005, Arístegui 2003)	72
Tabela 12 Charakterystyka interwencji (Cheng 2004, Zepp 2004, Arístegui 2003)	72
Tabela 13 Charakterystyka punktów końcowych (Cheng 2004, Zepp 2004, Arístegui 2003)	75
Tabela 14 Przepływ pacjentów w badaniach (Zepp 2004, Arístegui 2003, Cheng 2004)	78
Tabela 15 Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/odpowiedź na szczepienie (Zepp 2004, Cheng 2004, Arístegui 2003)	80
Tabela 16 Analiza skuteczności klinicznej: wskaźnik seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepienie po 1 msc od momentu podania szczepienia pierwotnego (Arístegui 2003) lub 7-12 msc od podania szczepienia pierwotnego (Zepp 2004, publikacja Heininger 2007); <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i>	82
Tabela 17 Analiza skuteczności klinicznej: wskaźnik seroprotekcji lub seropozytywności przed rozpoczęciem podania szczepionki oraz po 1 msc od podania 2 i 3 dawek szczepionek, <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i> (Cheng 2004)	85
Tabela 18 Wyniki skuteczności klinicznej: wskaźnik seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie 1 msc po podaniu cyklu szczepienia pierwotnego, <i>Infanrix hexa</i> (Zepp 2004)	86
Tabela 19 Analiza skuteczności klinicznej: wskaźnik seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepienie po szczepieniu uzupełniającym (1 msc) oraz 3,5-4 lat po szczepieniu uzupełniającym, <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i> (Zepp 2004, publikacja Heininger 2007)	87
Tabela 20 Analiza skuteczności klinicznej: stężenie lub miano przeciwciał - średnia geometryczna (GMT/GMC). Wyniki w 3 i 6 msc po szczepieniu pierwotnym (Cheng 2004) oraz w 1 msc po szczepieniu pierwotnym (Arístegui 2003, Zepp 2004), <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i>	89
Tabela 21 Analiza skuteczności klinicznej: stężenie/miano przeciwciał - średnia geometryczna (GMC/GMT). Wyniki w 1 msc o szczepieniu uzupełniającym, przed szczepieniem uzupełniającym oraz po szczepieniu uzupełniającym po 3,5-4 latach (Zepp 2004- publikacja Heininger 2007); <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i>	90
Tabela 22 Analiza bezpieczeństwa: Zgony, <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i> (Zepp 2004)	91
Tabela 23 Analiza bezpieczeństwa: utraty z powodu SAEs, <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i> (Zepp 2004, publikacja Soenger 2005)	92
Tabela 24 Analiza bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane po szczepieniu pierwotnym lub uzupełniającym badanymi szczepionkami (<i>Infanrix hexa</i> vs <i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i> (Zepp 2004 publikacja Soenger 2005). 92	
Tabela 25 Analiza bezpieczeństwa: Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem; <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i> (Cheng 2004, Zepp 2004 (publikacja Soenger 2005)	93
Tabela 26 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe odczyny poszczepienne; <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Infanrix-IPV/Hib+HBV</i> , <i>Infanrix IPV/Hib</i> (Arístegui 2003)	94
Tabela 27 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe odczyny poszczepienne, które wystąpiły po każdej dawce szczepionki; <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Infanrix-IPV/Hib</i> , <i>HBV</i> (Arístegui 2003)	95

Tabela 28 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe odczyny poszczepienne; Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib, HBV (Cheng 2004).....	96
Tabela 29 Odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV (Zepp 2004).....	97
Tabela 30 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3-dniowym okresie obserwacji, Infanrix hexa (Zepp 2004, publikacja Heininger 2007).....	97
Tabela 31 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne odnotowywane w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3-dniowym okresie obserwacji; Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib + HBV (Zepp 2004, publikacja Saenger 2005).....	98
Tabela 32 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym; Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV (Cheng 2004).....	99
Tabela 33 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne odczyny poszczepienne; Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV (Aristegui 2003).....	100
Tabela 34 Odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV (Zepp 2004).....	101
Tabela 35 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3-dniowym okresie obserwacji, Infanrix hexa (Zepp 2004, publikacja Heininger 2007).....	101
Tabela 36 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne niepożądane odczyny poszczepienne odnotowywane w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3-dniowym okresie obserwacji; Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib, HBV (Zepp 2004, publikacja Saenger 2005).....	102
Tabela 37 Analiza profilu bezpieczeństwa: niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne zgłaszane po szczepieniu pierwotnym (Cheng 2004) lub szczepieniu uzupełniającym (Zepp 2004 publikacja Saenger 2005); Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV.....	103
Tabela 38 Analiza profilu bezpieczeństwa: niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne; Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib+HBV (Aristegui 2003).....	103
Tabela 39 Analiza profilu bezpieczeństwa: Niepożądane odczyny poszczepienne wymagające interwencji medycznej, zgłaszane po szczepieniu pierwotnym; Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib, HBV (Zepp 2004).....	104
Tabela 40 Metodyka badań (Lanata 2012 [44], Becerra Aquino 2012 [6]).....	107
Tabela 41 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań Lanata 2012, Becerra Aquino 2012.....	111
Tabela 42 Charakterystyki wyjściowe dzieci z badań Lanata 2012, Becerra Aquino 2012.....	112
Tabela 43 Charakterystyka interwencji (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012).....	113
Tabela 44 Charakterystyka punktów końcowych (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012).....	115
Tabela 45 Przepływ pacjentów w badaniu (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012).....	118
Tabela 46 Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/serokonwersję (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012).....	119
Tabela 47 Immunogenność: wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji oceniany w okresie obserwacji wynoszącym 1 msc po podaniu trzeciej dawki szczepionek Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012).....	121
Tabela 48 Seroprotekcja dla antygenu HBs (anty-HBs ≥ 10 mIU/ml) na podstawie badań RCT (Infanrix hexa vs Hexacima).....	124
Tabela 49 Seroprotekcja dla antygenu HBs (anty-HBs ≥ 100 mIU/ml) na podstawie badań RCT (Infanrix hexa vs Hexacima).....	125
Tabela 50 Seroprotekcja dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ μ g/ml) na podstawie badań RCT (Infanrix hexa vs Hexacima).....	126
Tabela 51 Seroprotekcja dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 1,0$ μ g/ml) na podstawie badań RCT (Infanrix hexa vs Hexacima).....	127
Tabela 52 Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,01$ IU/ml) na podstawie badań RCT (Infanrix hexa vs Hexacima).....	127

Tabela 53 Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,1$ IU/ml) na podstawie badań RCT (Infanrix hexa vs Hexacima)	128
Tabela 54 Średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana (GMT) przeciwciał skierowanych przeciw antygenom szczepionek Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)	129
Tabela 55 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata dzieci z badania; Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)	131
Tabela 56 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata dzieci z badania ogółem; Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)	132
Tabela 57 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie odczyny poszczepienne (SAEs); Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012)	133
Tabela 58 Analiza profilu bezpieczeństwa: niespodziewane odczyny poszczepienne; Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)	134
Tabela 59 Analiza profilu bezpieczeństwa: niespodziewane odczyny poszczepienne w 30-dniowym okresie follow-up; Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)	135
Tabela 60 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne; Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)	136
Tabela 61 Analiza profilu bezpieczeństwa: ból (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)	138
Tabela 62 Analiza profilu bezpieczeństwa: zaczerwienienie (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)	139
Tabela 63 Analiza profilu bezpieczeństwa: obrzęk (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)	140
Tabela 64 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne (ang. systemic), spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne (związane ze szczepieniem); Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)	143
Tabela 65 Analiza profilu bezpieczeństwa: gorączka (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)	146
Tabela 66 Analiza profilu bezpieczeństwa: wymioty ogółem; Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)	147
Tabela 67 Analiza profilu bezpieczeństwa: płacz (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)	148
Tabela 68 Analiza profilu bezpieczeństwa: senność (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)	149
Tabela 69 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata apetytu (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)	150
Tabela 70 Analiza profilu bezpieczeństwa: drażliwość (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012)	151
Tabela 71 Metodyka badań (Prymula 2018) [67]	153
Tabela 72 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania (Prymula 2018)	157
Tabela 73 Charakterystyka interwencji (Prymula 2018)	158
Tabela 74 Charakterystyka punktów końcowych (Prymula 2018)	159
Tabela 75 Przepływ pacjentów w badaniu (Prymula 2018)	162
Tabela 76 Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/serokonwersję (Prymula 2018)	163
Tabela 77 Analiza skuteczności klinicznej: wskaźnik seroprotekcji lub serokonwersji 1 msc po cyklu szczepienia pierwotnego oraz 1 msc po podaniu dawki uzupełniającej (Prymula 2018); populacja PP (per protocol)	165
Tabela 78 Analiza skuteczności klinicznej: odpowiedź immunologiczna: analiza non-inferiority ^A ; Hexacima vs Infanrix hexa (Prymula 2018)	168

Tabela 79. Średnia geometryczna stężenia (GMC ¹) lub miana (GMT ²) przeciwciał skierowanych przeciw antygenom szczepionek Infanrix hexa vs Hexacima (Prymula 2018).....	168
Tabela 80 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata dzieci z badania ogółem; Infanrix hexa vs Hexacima (Prymula 2018) ..	170
Tabela 81 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie odczyny poszczepienne (SAEs); Infanrix hexa vs Hexacima (Lanata 2012) ..	171
Tabela 82 Analiza profilu bezpieczeństwa: natychmiastowe odczyny poszczepienne; Infanrix hexa vs Hexacima (Prymula 2018) ..	172
Tabela 83 Analiza profilu bezpieczeństwa: niespodziewane odczyny poszczepienne; Infanrix hexa vs Hexacima (Prymula 2018) ..	173
Tabela 84 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne; Infanrix hexa vs Hexacima (Prymula 2018) ..	174
Tabela 85 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne; Infanrix hexa vs Hexacima (Prymula 2018) ..	177
Tabela 86 Metodyka badań (Ceyhan 2017 [12], Tregnaghi 2011 [88, 87]) ..	181
Tabela 87 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) ..	186
Tabela 88. Charakterystyki wyjściowe dzieci z badań (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) ..	187
Tabela 89 Charakterystyka interwencji (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) ..	187
Tabela 90 Charakterystyka punktów końcowych (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) ..	190
Tabela 91 Przepływ pacjentów w badaniu (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) ..	193
Tabela 92 Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/serokonwersję (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) ..	194
Tabela 93. Immunogenność: wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji oceniany w okresie obserwacji wynoszącym 1 msc po podaniu trzeciej dawki szczepionek: Pentaxim+ HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) ..	196
Tabela 94 Seroprotekcja dla antygenu HBs (anty-HBs ≥ 10 mIU/ml) na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima) ..	200
Tabela 95 Seroprotekcja dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ μ g/ml) na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima) ..	200
Tabela 96 Seroprotekcja dla antygenu Hib (anty-PRP $\geq 1,0$ μ g/ml) na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima) ..	201
Tabela 97 Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,01$ IU/ml) na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima) ..	202
Tabela 98 Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 0,1$ IU/ml na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima) ..	203
Tabela 99 Seroprotekcja dla toksoidu błoniczego (anty-D $\geq 1,0$ IU/ml na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima) ..	204
Tabela 100 Seroprotekcja dla antygenu tężca ($\geq 1,0$ IU/ml) na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima) ..	204
Tabela 101 Serokonwersja dla antygenu krztuśca (anty-PT) na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima) ..	205
Tabela 102 Seroprotekcja dla antygenu krztuśca (anty-FHA) na podstawie badań RCT (Pentaxim+ HBV vs Hexacima) ..	206
Tabela 103 Średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana (GMT) przeciwciał skierowanych przeciw antygenom szczepionek Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) ..	207
Tabela 104 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata dzieci z badania (faza szczepienia pierwotnego); Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) ..	209
Tabela 105 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata dzieci z badania ogółem (faza szczepienia pierwotnego); Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011) ..	209

Tabela 106 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie odczyny poszczepienne (SAEs); Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	210
Tabela 107 Analiza profilu bezpieczeństwa: natychmiastowe odczyny poszczepienne; Pentaxim+HBV vs Hexacima (Tregnaghi 2011).....	211
Tabela 108 Analiza profilu bezpieczeństwa: niespodziewane odczyny poszczepienne; Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	212
Tabela 109 Analiza profilu bezpieczeństwa: niespodziewane odczyny poszczepienne (ogółem, związane z zastosowanym szczepieniem) w 7-dniowym okresie <i>follow-up</i> ; Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	213
Tabela 110 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe odczyny poszczepienne (ogółem, 3. stopnia); Pentaxim+HBV vs Hexacima (Tregnaghi 2011).....	214
Tabela 111 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne, spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne; Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	216
Tabela 112 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	218
Tabela 113 Charakterystyka wyjściowa uczestników badań włączonych do porównania pośredniego: <i>Infanrix hexa</i> vs Pentaxim + HBV przez wspólną grupę referencyjną <i>Hexacima</i>	223
Tabela 114 Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań włączonych do porównania pośredniego (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	224
Tabela 115 Charakterystyka interwencji w badaniach włączonych do porównania pośredniego (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	225
Tabela 116 Wyniki analizy pośredniej porównującej immunogenność szczepionki <i>Infanrix hexa</i> vs Pentaxim + Egerix B (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	226
Tabela 117 GMC/GMT (95% CI) przeciwciał skierowanych przeciw antygenom szczepionek <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012) oraz Pentaxim + HBV vs <i>Hexacima</i> (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	229
Tabela 118 Wyniki analizy pośredniej porównującej reaktogenność oraz bezpieczeństwo szczepionki <i>Infanrix hexa</i> vs Pentaxim + Egerix B (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	231
Tabela 119 Metodyka badań (Omeñaca 2005, Omeñaca 2011).....	234
Tabela 120 Metodyka badań (Vazquez 2008, Martinon-Torres 2015, Rouers 2020).....	236
Tabela 121 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów z badań (Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Vazquez 2008, Martinon-Torres 2015, Rouers 2020).....	238
Tabela 122 Charakterystyka wyjściowa dzieci włączonych do badania Rouers 2020.....	239
Tabela 123 Charakterystyki wyjściowe dzieci włączonych do badań (Omeñaca 2005**, Omeñaca 2011, Vazquez 2008, Martinon-Torres 2015).....	240
Tabela 124 Charakterystyka interwencji (Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Vazquez 2008, Martinon-Torres 2015, Rouers 2020).....	242
Tabela 125 Charakterystyka punktów końcowych (Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Vazquez 2008, Martinon-Torres 2015, Rouers 2020).....	244
Tabela 126. Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/serokonwersję (Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Vazquez 2008, Martinon-Torres 2015, Rouers 2020).....	246
Tabela 127. Skuteczność kliniczna: wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji oceniany w okresie obserwacji wynoszącym 1 msc po podaniu cyklu szczepień pierwotnych oraz szczepienia uzupełniającego, <i>Infanrix hexa</i> (Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Vazquez 2008, Rouers 2020).....	247
Tabela 128. Skuteczność kliniczna: średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana (GMT) przeciwciał skierowanych przeciw antygenom szczepionki <i>Infanrix hexa</i> 1 msc po podaniu cyklu szczepień pierwotnych oraz szczepienia uzupełniającego, (Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Vazquez 2008, Rouers 2020).....	253
Tabela 129 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata pacjentów z badania, <i>Infanrix hexa</i> (Omeñaca 2011, Martinon-Torres 2015).....	259

Tabela 130 Analiza profilu bezpieczeństwa: zgony raportowane po szczepieniu pierwotnym, Infanrix hexa (Omeñaca 2011, Vazquez 2008).....	260
Tabela 131 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie odczyny poszczepienne (SAEs); Infanrix hexa (Vazquez 2008, Omeñaca 2011, Omeñaca 2005, Martinon-Torres 2015).....	261
Tabela 132 Analiza profilu bezpieczeństwa: niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, Infanrix hexa (Omeñaca 2011, Omeñaca 2005).....	262
Tabela 133 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w 4-dniowym okresie obserwacji po podaniu szczepienia pierwotnego, Infanrix hexa (Omeñaca 2005).....	263
Tabela 134 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu poszczególnych dawek Infanrix hexa (Vazquez 2008).....	264
Tabela 135 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu poszczególnych dawek Infanrix hexa + PCV10 podawanych w schemacie szczepienia pierwotnego (Omeñaca 2011).....	266
Tabela 136 Analiza profilu bezpieczeństwa: miejscowe (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu poszczególnych dawek Infanrix hexa + PCV13 i szczepionką przeciw meningokokom podawanych w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego (Martinon-Torres 2015).....	268
Tabela 137 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w 4-dniowym okresie obserwacji po podaniu szczepienia pierwotnego, Infanrix hexa (Omeñaca 2005).....	269
Tabela 138 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu poszczególnych dawek Infanrix hexa (Vazquez 2008).....	270
Tabela 139 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu poszczególnych dawek Infanrix hexa + PCV10 podawanych w schemacie szczepienia pierwotnego (Omeñaca 2011).....	272
Tabela 140 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu poszczególnych dawek Infanrix hexa + PCV13 i szczepionką przeciw meningokokom podawanych w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego (Martinon-Torres 2015).....	273
Tabela 141 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane występujące u przynajmniej 5% dzieci po podaniu poszczególnych dawek (Infanrix hexa + PCV13 i szczepionki przeciw meningokokom) podawanych w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego (Martinon-Torres 2015).....	275
Tabela 142 Metodyka badań (Giarlet 2009) [17].....	276
Tabela 143 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania (Giarlet 2009).....	279
Tabela 144 Charakterystyki wyjściowe dzieci włączonych do badania (Giarlet 2009).....	280
Tabela 145 Charakterystyka interwencji (Giarlet 2009).....	280
Tabela 146 Charakterystyka punktów końcowych (Giarlet 2009).....	281
Tabela 147 Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/serokonwersję (Giarlet 2009).....	283
Tabela 148 Analiza skuteczności klinicznej: wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji 42 dni (± 3 dni) po pełnym cyklu szczepienia pierwotnego (Giarlet 2009).....	285
Tabela 149 Średnia geometryczna miana przeciwciał skierowanych przeciw antygenom szczepionki Infanrix hexa (Giarlet 2008).....	286
Tabela 150 Analiza profilu bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs); Infanrix hexa + RV5 vs Infanrix hexa + PL (Giarlet 2009).....	288
Tabela 151 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane ogółem (AEs); Infanrix hexa + RV5 vs Infanrix hexa + PL (Giarlet 2009).....	288
Tabela 152 Analiza profilu bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania; Infanrix hexa + RV5 vs Infanrix hexa + PL (Giarlet 2009).....	289
Tabela 153 Analiza profilu bezpieczeństwa: gorączka po I, II, III dawce szczepionki; Infanrix hexa + RV5 vs Infanrix hexa + PL (Giarlet 2009).....	290

Tabela 154 Analiza profilu bezpieczeństwa: ogólne zdarzenia niepożądane (ogólne NOP); Infanrix hexa + RV5 vs Infanrix hexa + PL (Giarlet 2009)	291
Tabela 155 Analiza profilu bezpieczeństwa: objawy żołądkowo-jelitowe; Infanrix hexa + RV5 vs Infanrix hexa + PL (Giarlet 2009)	292
Tabela 156 Metodyka badań (Huu 2013)	293
Tabela 157 Kryteria włączenia i wykluczenia z badania (Huu 2013)	296
Tabela 158 Charakterystyki wyjściowe dzieci włączonych do badania (Huu 2013)	296
Tabela 159 Charakterystyka interwencji (Huu 2013)	297
Tabela 160 Charakterystyka punktów końcowych (Huu 2013)	297
Tabela 161 Analiza bezpieczeństwa: utraty pacjentów z badania, Infanrix hexa + PCV10 vs Infanrix hexa (Huu 2013)	299
Tabela 162 Analiza bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie trwania badania, Infanrix hexa + PCV10 vs Infanrix hexa, (Huu 2013)	299
Tabela 163 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły niepożądane odczyny poszczepienne ogółem 3. stopnia nasilenia; Infanrix hexa + PCV10 vs Infanrix hexa (Huu 2013)	300
Tabela 164 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne; Infanrix hexa + PCV10 vs Infanrix hexa (Huu 2013)	300
Tabela 165 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne; Infanrix hexa + PCV10 vs Infanrix hexa (Huu 2013)	301
Tabela 166 Analiza profilu bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne po każdej dawce szczepionki; Infanrix hexa + PCV10 vs Infanrix hexa (Huu 2013)	302
Tabela 167 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne; Infanrix hexa + PCV10 vs Infanrix hexa (Huu 2013)	302
Tabela 168 Analiza profilu bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne (spodziewane) niepożądane odczyny poszczepienne po każdej dawce szczepionki; Infanrix hexa + PCV10 vs Infanrix hexa (Huu 2013)	303
Tabela 169 Analiza bezpieczeństwa: wskaźnik compliance, Infanrix hexa + PCV10 vs Infanrix hexa (Huu 2013)	304
Tabela 170 Metodyka badań (Kieninger 2010, Prymula 2017, Vesikari 2017a)	307
Tabela 171 Charakterystyka punktów końcowych (Kieninger 2010, Prymula 2017/ Carmona Martinez 2019, Vesikari 2017a)	310
Tabela 172 Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/odpowiedź na szczepienie (Kieninger 2010, Prymula 2017, Vesikari 2017a)	312
Tabela 173 Immunogenność: Wskaźniki seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką Prevenar 13 w schemacie szczepienia pierwotnego (Kieninger 2010 - Gimenez-Sanchez 2011, Prymula 2017, Vesikari 2017a)	313
Tabela 174 Immunogenność: Wskaźniki seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką Prevenar 13 w schemacie szczepienia uzupełniającego (Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011), Prymula 2017, Vesikari 2017a)	314
Tabela 175 Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC) po podaniu trzech dawek szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką Prevenar 13 w schemacie szczepienia pierwotnego (Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011), Prymula 2017, Vesikari 2017a))	316
Tabela 176 Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC) po podaniu szczepionki Infanrix hexa w koadministracji ze szczepionką Prevenar 13 w schemacie szczepienia uzupełniającego (Kieninger 2010 (Gimenez-Sanchez 2011), Prymula 2017, Vesikari 2017a)	317
Tabela 177 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym (Kieninger 2010, Prymula 2017/ Carmona Martinez 2019, Vesikari 2017a)	319

Tabela 178 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (<i>Prymula 2017</i>)	320
Tabela 179 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (<i>Carmona Martinez 2019</i>)	321
Tabela 180 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek pacjentów, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (<i>Vesikari 2017a</i>)	322
Tabela 181 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły spodziewane ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w postaci gorączki (<i>Kieninger 2010</i>)	322
Tabela 182 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek pacjentów, u których wystąpiły spodziewane ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w postaci gorączki (<i>Vesikari 2017a</i>)	323
Tabela 183 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły spodziewane ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w postaci gorączki (<i>Prymula 2017</i>)	324
Tabela 184 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (<i>Kieninger 2010, Vesikari 2017a</i>)	324
Tabela 185 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (<i>Prymula 2017</i>)	325
Tabela 186 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (<i>Carmona Martinez 2019</i>)	326
Tabela 187 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek dawek, po których wystąpiły niespodziewane odczyny poszczepienne (<i>Prymula 2017</i>)	327
Tabela 188 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek dawek, po których wystąpiły niespodziewane odczyny poszczepienne (<i>Carmona Martinez 2019</i>)	328
Tabela 189 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek pacjentów, u których wystąpiły niespodziewane odczyny poszczepienne (<i>Vesikari 2017a</i>)	328
Tabela 190 Metodyka badań (<i>Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007, Wysocki 2010</i>)	331
Tabela 191 Charakterystyka punktów końcowych (<i>Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007, Wysocki 2010</i>)	334
Tabela 192 Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/odpowiedź na szczepienie (<i>Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007, Wysocki 2010</i>)	336
Tabela 193 Analiza skuteczności klinicznej: Wskaźnik seroprotekcji i odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko meningokokom w schemacie szczepienia pierwotnego (<i>Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007, Wysocki 2010</i>)	337
Tabela 194 Analiza skuteczności klinicznej: Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC) po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko meningokokom w schemacie szczepienia pierwotnego (<i>Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007</i>)	340
Tabela 195 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym (<i>Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007</i>)	342
Tabela 196 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (<i>Tejedor 2004, Tejedor 2006</i>)	343
Tabela 197 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (<i>Schmitt 2007</i>)	344
Tabela 198 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (<i>Wysocki 2010</i>)	344
Tabela 199 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (<i>Tejedor 2004, Tejedor 2006</i>)	345
Tabela 200 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (<i>Schmitt 2007</i>)	346

Tabela 201 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek dawek, po których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (Wysocki 2010).....	346
Tabela 202 Analiza bezpieczeństwa: Odsetki dzieci, u których wystąpiły inne zdarzenia niepożądane (Wysocki 2010)...	347
Tabela 203 Metodyka badań (Wysocki 2009, Gimenez-Sanchez 2011, Martinon-Torres 2012, Poellabauer 2013, Merino-Arribas 2017).....	350
Tabela 204 Charakterystyka punktów końcowych (Wysocki 2009, Gimenez-Sanchez 2011, Martinon-Torres 2012, Poellabauer 2013, Merino-Arribas 2017).....	354
Tabela 205 Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/odpowiedź na szczepienie (Wysocki 2009, Gimenez-Sanchez 2011, Martinon-Torres 2012, Poellabauer 2013, Merino-Arribas 2017).....	356
Tabela 206 Immunogenność: Wskaźniki seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko meningokokom i pneumokokom w schemacie szczepienia pierwotnego (Merino-Arribas 2017 (Merino-Arribas 2018), Martinon-Torres 2012, Gimenez-Sanchez 2011).....	356
Tabela 207 Immunogenność: Wskaźniki seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko meningokokom i pneumokokom w schemacie szczepienia uzupełniającego (Merino-Arribas 2017 (Merino-Arribas 2018)).....	360
Tabela 208 Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC) po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką pneumokokową i meningokokową w schemacie szczepienia pierwotnego (Merino-Arribas 2017 (Merino-Arribas 2018), Martinon-Torres 2012, Gimenez-Sanchez 2011).....	363
Tabela 209 Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC) po podaniu szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką pneumokokową i meningokokową w schemacie szczepienia uzupełniającego (Merino-Arribas 2017 (Merino-Arribas 2018)).....	365
Tabela 210 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym (Merino-Arribas 2017).....	368
Tabela 211 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (Poellabauer 2013).....	369
Tabela 212 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły spodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (Wysocki 2009 (Chevallier 2009)).....	370
Tabela 213 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły spodziewane ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w postaci gorączki (Martinon-Torres 2012).....	370
Tabela 214 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły spodziewane ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w postaci gorączki (Wysocki 2009 (Chevallier 2009)).....	371
Tabela 215 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły spodziewane ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w postaci gorączki (Poellabauer 2013, Merino-Arribas 2017).....	371
Tabela 216 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (Poellabauer 2013, Martinon-Torres 2012).....	372
Tabela 217 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne (Merino-Arribas 2017).....	373
Tabela 218 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły spodziewane ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w postaci gorączki (Wysocki 2009 (Chevallier 2009)).....	374
Tabela 219 Analiza bezpieczeństwa: Liczba i odsetki dzieci, u których wystąpiły inne niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym (Martinon-Torres 2012).....	374
Tabela 220 Metodyka badań (Szenborn 2013, Klein 2019) (80, 40).....	377
Tabela 221 Charakterystyka punktów końcowych (Szenborn 2013, Klein 2019).....	380
Tabela 222 Analiza skuteczności klinicznej: Wskaźnik seroprotekcji i odpowiedzi na szczepienie po podaniu szczepionki <i>Infanrix hexa</i> w koadministracji ze szczepionką przeciwko pneumokokom i rotawirusom w schemacie szczepienia pierwotnego (Szenborn 2013, Klein 2019).....	382

Tabela 223 Analiza skuteczności klinicznej: Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC) po podaniu trzech dawek szczepionki Infanrix hexa ze szczepionką przeciwko pneumokokom i rotawirusom w schemacie szczepienia pierwotnego (Szenborn 2013, Klein 2019).....	383
Tabela 224 Analiza profilu bezpieczeństwa: utrata dzieci z badania ogółem; Infanrix hexa ze szczepionką przeciwko pneumokokom i rotawirusom (Klein 2019).....	384
Tabela 225 Analiza bezpieczeństwa: ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w czasie trwania badania (Szenborn 2013, Klein 2019).....	384
Tabela 226 Analiza bezpieczeństwa: Odsetek dawek, po których wystąpiły spodziewane odczyny poszczepienne (Szenborn 2013).....	385
Tabela 227 Analiza bezpieczeństwa: spodziewane odczyny poszczepienne (Klein 2019).....	386
Tabela 228 Analiza bezpieczeństwa: niespodziewane odczyny poszczepienne (Klein 2019).....	386
Tabela 229 Analiza bezpieczeństwa: nowe przypadki chorób przewlekłych (Klein 2019).....	387
Tabela 230 Działania niepożądane raportowane w Charakterystyce Produktu Leczniczego leku Infanrix hexa [13].....	388
Tabela 231 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności stosowania produktu Infanrix hexa [13].....	391
Tabela 232 Metodyka badania (Lackmann 2004).....	395
Tabela 233 Metodyka badania (Puente 2020).....	396
Tabela 234 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (Puente 2020).....	397
Tabela 235 Metodyka badań (Kemmeren 2017, Lin 2012).....	400
Tabela 236 Dodatkowa ocena bezpieczeństwa (Kemmeren 2017, Lin 2012).....	401
Tabela 237 Metodyka badań (Gorczyca 2014, Sonczyk-Zapala 2013, Heininger 2016, Vigo 2017, Kieast 2008, Agier 2019, Mantadakis 2010,).....	403
Tabela 238 PUBMED (data ostatniego wyszukiwania 03.04.2019 r.).....	413
Tabela 239 Cochrane (data ostatniego wyszukiwania 03.04.2019 r.).....	415
Tabela 240 Embase (data ostatniego wyszukiwania 03.04.2019 r.).....	417
Tabela 241 ClinicalTrials.gov (data ostatniego wyszukiwania 01.04.2019 r.).....	419
Tabela 242 EU Clinical Trials Register (data ostatniego wyszukiwania 01.04.2019 r.).....	419
Tabela 243 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (badania pierwotne i wtórne).....	420
Tabela 244 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (badania pierwotne i wtórne).....	422
Tabela 245 Strategia wyszukiwania w bazie Embase (badania pierwotne i wtórne).....	423
Tabela 246 Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych – Infanrix hexa.....	425
Tabela 247 Skład szczepionek (Cheng 2004, Zepp 2004, Aristegui 2003).....	447
Tabela 248 Skład szczepionek zastosowanych w analizowanym badaniu (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012).....	448
Tabela 249. Skład szczepionek zastosowanych w analizowanym badaniu (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	449
Tabela 250. Skład szczepionki Infanrix hexa zastosowany w analizowanych badaniach (Prymula 2018, Klein 2019).....	449
Tabela 251 Skład szczepionki Infanrix hexa zastosowanej w analizowanych badaniach (Omeñaca 2005, Omeñaca 2011).....	450
Tabela 252 Skład szczepionki Infanrix hexa zastosowanej w analizowanym badaniu (Giarlet 2009).....	451
Tabela 253 Skład szczepionki Infanrix hexa (Huu 2013).....	451
Tabela 254 Skład szczepionki Infanrix hexa (Tejedor 2004, Tejedor 2006, Schmitt 2007, Wysocki 2010).....	452
Tabela 255 Skład szczepionki Infanrix hexa zastosowanej w analizowanych badaniach (Kieninger 2010, Prymula 2017, Vesikari 2017a).....	452

Tabela 256. Skład szczepionki Infanrix hexa zastosowanej w analizowanych badaniach (Wysocki 2009, Gimenez-Sanchez 2011, Martinon-Torres 2012, Poellabauer 2013, Merino-Arribas 2017).....	453
Tabela 257 Ocena wiarygodności badań wg skali JADAD [34].....	454
Tabela 258 Ocena wiarygodności badań RCT (porównanie Infanrix hexa vs Infanrix-IPV/Hib) za pomocą skali JADAD (Zepp 2004 [99], Cheng 2004 [14], Aristegui 2003 [4]).....	454
Tabela 259 Ocena wiarygodności badań RCT (porównanie Infanrix hexa vs Hexacima) za pomocą skali JADAD (Lanata 2012 [44], Becerra Aquino 2012 [6], Prymula 2018 [67]).....	454
Tabela 260 Ocena wiarygodności badań RCT (porównanie Pentaxim + HBV vs Hexacima) za pomocą skali JADAD (Ceyhan 2017 [12], Tregnaghi 2011 [87, 88]).....	455
Tabela 261 Ocena wiarygodności badań RCT dla szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji z ze szczepionkami przeciw pneumokokom i rotawirusom pomocą skali JADAD (Szenborn 2013 [80], Klein 2019 [40]).....	455
Tabela 262 Ocena wiarygodności badań RCT dla szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji ze szczepionką przeciw meningokokom (Tejedor 2004 [85], Wysocki 2010 [95], Tejedor 2006 [83], Schmitt 2007 [75]).....	455
Tabela 263 Ocena wiarygodności badań RCT dla szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji ze szczepionką przeciw pneumokokom i meningokokom (Wysocki 2009 [96], Gimenez-Sanchez 2011 [25], Martinon-Torres 2012 [47], Poellabauer 2013 [65], Merino-Arribas 2017 [50]) za pomocą skali JADAD.....	456
Tabela 264 Ocena wiarygodności badań RCT dla szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji ze szczepionką przeciw pneumokokom (PCV13) za pomocą skali JADAD (Kieninger 2010 [38], Prymula 2017 [68], Vesikari 2017a [92]).....	456
Tabela 265 Ocena wiarygodności badań RCT dla szczepionki Infanrix hexa podawanej w koadministracji z RV5 (Giarlet 2009 [17]) PCV10 (Huu 2013 [31]).....	456
Tabela 266 Ocena wiarygodności badań wg Cochrane Handbook [30].....	457
Tabela 267 Kryteria oceny jakości danych wg wytycznych GRADE.....	458
Tabela 268 Ocena badania (Omeñaca 2005 [61], Omeñaca 2011 [63], Vazquez 2008 [91], Martinon Torres 2015 [48], Rouers 2020 [71]) za pomocą skali NOS (max: 9 gwiazdek).....	461
Tabela 269 Ocena badania (Kemmeren 2017 [36], Lackmann 2004 [43]) za pomocą skali NOS (max: 9 gwiazdek).....	463
Tabela 270 Ocena wiarygodności badań wg NICE (badanie bez grupy kontrolnej).....	464
Tabela 271 Ocena wiarygodności badań wg NICE (Lin 2012 [45]).....	465
Tabela 272 Kryteria Cook'a.....	465
Tabela 273 Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 [76].....	466
Tabela 274. Interpretacja oceny wiarygodności wyników przeglądu systematycznego w skali AMSTAR 2.....	470
Tabela 275 Skala AMSTAR 2 (Tozzi 2007 [86], Dhillon 2010 [20], Bulik 2018 [9]).....	471
Tabela 276 Skala AMSTAR 2 (Chiappini 2019 [16], Dolhain 2019 [22], Dolhain 2020 [21], Mukherjee 2021 [101]).....	472
Tabela 277 Ocena zgodności analizy klinicznej z Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań [72].....	473

24. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (Zepp 2004, Aristegui 2003, Cheng 2004).....	70
Wykres 2 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Zepp 2004, Aristegui 2003, Cheng 2004).....	70
Wykres 3 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012).....	111
Wykres 4 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012).....	111
Wykres 5 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla antygenu HBs z poziomem przeciwciał ≥ 10 mIU/ml; <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	124
Wykres 6 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla antygenu HBs z poziomem przeciwciał ≥ 100 mIU/ml; <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	125
Wykres 7 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla antygenu Hib z poziomem przeciwciał $\geq 0,15$ μ g/ml; <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	126
Wykres 8 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja w odniesieniu do antygenu Hib z poziomem przeciwciał $\geq 1,0$ μ g/ml; <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	127
Wykres 9 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla toksoidu błonicznego, z poziomem przeciwciał $\geq 0,01$ IU/ml; <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	128
Wykres 10 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla toksoidu błonicznego, z poziomem przeciwciał $\geq 0,1$ IU/ml; <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	128
Wykres 11 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, które utraciono z badań RCT; <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	132
Wykres 12 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiły niespodziewane odczyny poszczepienne w 30-dniowym okresie follow-up; <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	135
Wykres 13 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpił ból (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	139
Wykres 14 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiło zaczerwienienie (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	140
Wykres 15 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpił obrzęk (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	141
Wykres 16 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła gorączka ogółem; <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	146
Wykres 17 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła gorączka w 3. stopniu nasilenia; <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	146
Wykres 18 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiły wymioty ogółem; <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	147
Wykres 19 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpił płac (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	148
Wykres 20 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła senność ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	149
Wykres 21 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła senność w 3. stopniu nasilenia; <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	150
Wykres 22 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła utrata apetytu (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	151
Wykres 23 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła utrata apetytu w 3. stopniu nasilenia; <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	151
Wykres 24 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła drażliwość (ogółem oraz w 3. stopniu nasilenia); <i>Infanrix hexa</i> vs <i>Hexacima</i> (Becerra Aquino 2012, Lanata 2012).....	152

Wykres 25 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (Prymula 2018).....	156
Wykres 26 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Prymula 2018).....	156
Wykres 27 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	185
Wykres 28 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	185
Wykres 29 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla antygenu HBs z poziomem przeciwciał ≥ 10 mIU/ml; Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	200
Wykres 30 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla antygenu Hib z poziomem przeciwciał $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$; Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	201
Wykres 31 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja w odniesieniu do antygenu Hib z poziomem przeciwciał $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$; Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	202
Wykres 32 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla toksoidu błonicznego, z poziomem przeciwciał $\geq 0,01$ IU/ml; Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	202
Wykres 33 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla toksoidu błonicznego, z poziomem przeciwciał $\geq 0,1$ IU/ml; Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	203
Wykres 34 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla toksoidu błonicznego, z poziomem przeciwciał $\geq 1,0$ IU/ml; Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	204
Wykres 35 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja dla antygenu tężca z poziomem przeciwciał $\geq 1,0$ IU/ml; Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	205
Wykres 36 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła serokonwersja dla antygenu krztuśca (anty-PT); Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	205
Wykres 37 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiła serokonwersja dla antygenu krztuśca (anty-FHA); Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	206
Wykres 38 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, które utraciły z badań RCT (faza szczepienia pierwotnego); Pentaxim + HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	210
Wykres 39 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiły ciężkie odczyny poszczepienne; Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	211
Wykres 40 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiły niespodziewane odczyny poszczepienne ogółem w 7-dniowym okresie follow-up; Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	213
Wykres 41 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiły niespodziewane odczyny poszczepienne związane z zastosowanym szczepieniem w 7-dniowym okresie follow-up; Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	214
Wykres 42 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne ogółem; Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	218
Wykres 43 Metaanaliza łącznej liczby dzieci, u których wystąpiły ogólne niepożądane odczyny poszczepienne w 3. stopniu nasilenia; Pentaxim+HBV vs Hexacima (Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	218
Wykres 44 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy pośredniej (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	221
Wykres 45 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy pośredniej (Lanata 2012, Becerra Aquino 2012, Ceyhan 2017, Tregnaghi 2011).....	221
Wykres 46 Diagram oceny wiarygodności badań włączonych do analizy (Garlet 2009).....	278
Wykres 47 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Garlet 2009).....	279
Wykres 48 Diagram zbiorczej oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Huu 2013).....	295
Wykres 49 Diagram oceny wiarygodności badania włączonego do analizy (Huu 2013).....	295
Wykres 50. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA).....	427