

Uzupełnienie analityków Instytutu  
Arcana do raportu HTA dla  
produktu leczniczego  
Infanrix hexa® w odpowiedzi na  
uwagi AOTMiT zawarte w piśmie  
OT.4330.13.2019.OŻ.6

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

Kraków, kwiecień 2021

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Infanrix hexa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.13.2019.OŻ.6

## Uwagi zawarte w piśmie OT.4330.13.2019.OŻ.6 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

### Ad. I.1

#### **UWAGA AOTMiT:**

„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 (§ 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie:



#### **ODPOWIEDŹ INAR:**



### Ad. I.1 ciąg dalszy

#### **UWAGA AOTMiT:**

„Ponadto wnioskodawca w celu oszacowania cen komparatorów w Analizie ekonomicznej i Analizie wpływu na budżet posłużył się danymi z przetargów zamieszczonych na stronie www Zakładu Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia (<https://www.zzppryzm.pl/>). W toku weryfikacji aktualności analitycy zidentyfikowali następujące niespójności.



Proszę o uwzględnienie powyższych wartości w dostarczonych analizach i modelach, a także aktualizację cen leków na podstawie portalu [gdziepolek.pl](http://gdziepolek.pl).

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Powyższe niespójności opisane przez analityków AOTMiT wynikają z informacji o kwocie na sfinansowanie zamówienia przedstawionych w podsumowaniu zamówień <sup>1</sup>. Dla zamówienia ZP-02/2020 w opisie zamówienia podano kwoty:

<sup>1</sup> [https://zzppryzm.ezamawiajacy.pl/servlet/HomeServlet?MP\\_module=main&MP\\_action=mainPage&clientName=zzppryzm](https://zzppryzm.ezamawiajacy.pl/servlet/HomeServlet?MP_module=main&MP_action=mainPage&clientName=zzppryzm)



Na prośbę Agencji zaktualizowano również ceny leków na podstawie portalu [gdziepolek.pl](http://gdziepolek.pl).

**W ramach analizy klinicznej (AKL):**

**Ad. II.1**

**UWAGA AOTMiT:**

*„Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).”*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych **w docelowej populacji pacjentów**. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem **istniejąca praktyka**, czyli taki sposób postępowania, który w **warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony** przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: **częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego**. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na porównania wnioskowanej technologii z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi [33, 39].

Jak słusznie wskazują analitycy Agencji, zgodnie z wytycznymi AOTMiT na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce, co zostało przedstawione w APD Wnioskodawcy.

**Powszechną praktyką w Polsce** w zakresie dostępu do immunizacji w postaci szczepienia pierwotnego i uzupełniającego przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, *poliomyelitis* i zakażeniom wywoływanym przez *Haemophilus influenzae* typu b. w populacji niemowląt i dzieci do 2. roku życia jest zastosowanie szczepionek **wysokoskojarzonych 5w1 lub 6w1 dostępnych w Polsce tj.:**

- **Szczepionki 6w1:** Hexacima<sup>2</sup>, Infanrix hexa;
- **Szczepionki 5w1:** Pentaxim<sup>3</sup>, Infanrix IPV/Hib.

Zasadność oraz powody uwzględnienia wskazanych szczepionek 5w1 oraz 6w1 jako adekwatnych komparatorów dla ocenianej interwencji w raporcie HTA przedstawiono poniżej:

- **Zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego:**
  - 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 (szczegóły w APD, rozdział 3.6.1.2);
  - **Program Szczepień Ochronnych z 2021 r. (PSO 2021) uwzględnia wariant szczepień z użyciem szczepionek wysokoskojarzonych: DTaP-IPV-Hib (5w1) albo DTaP-IPV-Hib-wzwB (6w1).** Istnieje zatem możliwość zastosowania wysokoskojarzonych szczepionek 5w1 lub 6w1 (uwzględnione jako wariant szczepień w części A.1);
- **Opinia AOTMiT** (przy ocenie wniosku refundacyjnego dla szczepionki Hexacima [14]): 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;**

- **Dane NIK/preferencja rodziców: 66% rodziców** zaszczepiło dzieci szczepionkami wysokoskojarzonymi zakupionymi z własnych środków; blisko 2/3 rodziców decyduje się na zaszczepienie dziecka płatną szczepionką skojarzoną, głównie po to, by zaoszczędzić dziecku uczucia bólu i związanego z tym stresu.

Aktualnie w Polsce wysokoskojarzone szczepionki dostępne są na rynku publicznym w ramach PSO (5w1, a od 2021 roku również 6w1) oraz [REDACTED].

A zatem, szczepienia z wykorzystaniem wariantu szczepionki 5w1: DTaP-IPV-Hib (Infanrix-IPV/Hib oraz Pentaxim) + HBV (mono) oraz szczepienia z wykorzystaniem wariantu szczepionki 6w1: DTaP-IPV-Hib-wzwB (Hexacima) stanowią technologie, które w warunkach rzeczywistej opieki medycznej mogą zostać zastąpione przez badaną technologię medyczną.

#### **Ocena zasadności uwzględnienia, jako komparatora szczepionki 4w1 (DTaP-IPV)**

Analitycy Agencji wskazują, że zgodnie z zamówieniem publicznym nr ZZP-05/20 prowadzonym przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia (najpóźniejsza data realizacji do 31.08.2020 r.) refundowana u dzieci z przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki DTP, oprócz szczepionek 5w1, jest również szczepionka **4w1 (DTaP-IPV), która również powinna zostać uwzględniona, jako komparator dla technologii wnioskowanej.**

Autorzy analiz Wnioskodawcy przeanalizowali powtórnie zasadność uwzględnienia w analizach wskazanego komparatora oraz dostępność danych klinicznych w zakresie porównania z ocenianą interwencją.

<sup>2</sup> Szczepionki Hexyon, Hexacima i Hexaxim stanowią ten sam preparat.

<sup>3</sup> Inna nazwa handlowa szczepionki to Pentavac



Zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Wakcynologii z 2017 r. (PTW 2017 [36]) szczepionka DTPa-IPV może być zastosowana do szczepienia podstawowego przeciwko krztuścowi dzieci do ukończenia 6. roku życia, których wcześniej nie zaszczepiono przeciwko krztuścowi zgodnie z PSO lub do uzupełnienia obowiązkowego szczepienia u dzieci zaszczepionych niekompletnie, mających opóźnienia w realizacji uodpornienia (**dotyczy dzieci, których z powodu wieku lub przeciwwskazań nie można zaszczepić preparatem DTwP**) [36].

Z analizy zamówień publicznych Ministra Zdrowia, na które powołują się analitycy Agencji (ZZP-05/20) wynika, że szczepionka 4w1 jest finansowana w celu realizacji szczepień wśród dzieci **do 6 roku życia, a zatem w populacji znacznie szerszej niż wnioskowana populacja docelowa.**

Zastosowanie szczepionki 4w1 dotyczy zatem **dzieci, które do ukończenia 6. roku życia najprawdopodobniej nie zostały zaszczepione wcześniej przeciwko krztuścowi zgodnie z PSO** lub do uzupełnienia obowiązkowego szczepienia u dzieci zaszczepionych niekompletnie, mających opóźnienia w realizacji uodpornienia (zgodnie z ww. opinią PTW 2017).

**Podsumowując, szczepionka 4w1 nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej w populacji docelowej obejmującej dzieci do 2 roku życia, a tym samym nie stanowi odpowiedniego komparatora dla szczepionki Infanrix hexa.**

Autorzy raportu Wnioskodawcy przeanalizowali również dostępność danych klinicznych porównujących ocenianą interwencję (Infanrix hexa) w zakresie wskazanego przez Agencję komparatora: tj. szczepionki 4w1 (DTPa-IPV). Wyniki wyszukiwania wskazują, że:

[Redacted text block]

**Ocena zasadności uwzględnienia, jako komparatora szczepionki 3w1 (DTwP)**

Analitycy Agencji wskazują, że szczepionka z **pełnokomórkowym komponentem krztuśca (DTwP)** stanowi podstawowy i refundowany schemat szczepień stosowany w ramach PSO u dzieci zdrowych, o czym świadczy zamówienie publiczne ZZP-06/20 prowadzone przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia obejmujące łącznie 400 000 dawek z najpóźniejszą datą realizacji (dla ostatnich 100 000 dawek z 400 000) przewidzianą na 30 września 2020 r. Zdaniem analityków Agencji **szczepionka 3w1 z pełnokomórkowym komponentem krztuśca (DTwP) powinna stanowić technologię alternatywną dla Infanrix hexa** w populacji dzieci zdrowych (bez przeciwwskazań do szczepienia szczepionką zawierającą pełnokomórkowy komponent krztuśca).

Autorzy analiz Wnioskodawcy przeanalizowali powtórnie zasadność uwzględnienia w analizach wskazanego komparatora oraz dostępność danych klinicznych w zakresie porównania z ocenianą interwencją.

Oceniana interwencja (Infanrix hexa), podobnie jak uwzględnione w analizach Wnioskodawcy komparatory (tj. Pentaxim, Hexacima, Infanrix IPV/Hib) zawierają **bezkomórkowy komponent krztuśca.**

Opinia Krajowego Konsultanta ds. Pediatrii, dotyczącą wprowadzenia możliwych zmian w Programie Szczepień Ochronnych w 2019 r. m.in. wskazuje, że:

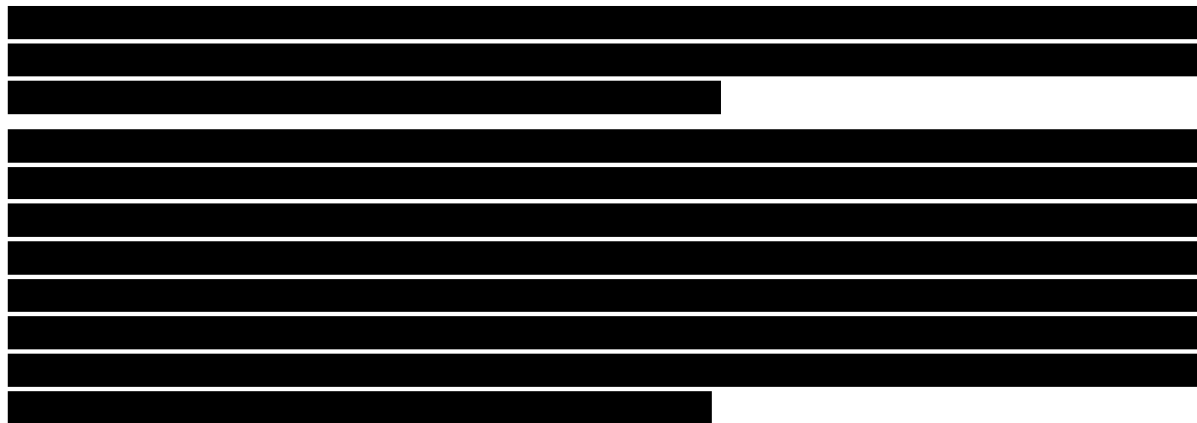
Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Infanrix hexa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.13.2019.OŻ.6

- szczepionki wysokoskojarzone zawierające bezkomórkowy komponent krztuśca powodują mniej NOP;
- miejscowe i ogólne NOP po szczepionce DTaP są słabsze niż po DTwP;

**A zatem, szczepionki zawierające bezkomórkowy komponent krztuśca rzadziej wywołują miejscowe i ogólne objawy niepożądane, przez co ich stosowanie jest bezpieczniejsze dla dzieci oraz zalecane przez ekspertów.**

Polska jest jedynym krajem, w którym w Programie Szczepień Ochronnych uwzględniona jest jeszcze szczepionka pełnokomórkowa przeciwko krztuścowi, wszystkie pozostałe kraje zalecają szczepionkę acelularną [14]. Już w latach 80. ubiegłego stulecia klasyczną szczepionkę DTwP zaczęto zastępować preparatami z bezkomórkowym komponentem krztuśca. Bezpośrednią przyczyną opracowania i wprowadzania szczepionek DTaP stały się obserwacje epidemiologiczne, a także dane na temat występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP) na komponent krztuścowy szczepionki DTwP [35].

Przywołane fakty wskazują, że odpowiednim podejściem jest porównanie ocenianej interwencji względem innej technologii alternatywnej zawierającej również **bezkomórkowy komponent krztuśca** (tj. **porównanie szczepionek zawierających zgodne komponenty**). Tym samym, szczepionka DTwP nie stanowi technologii, która w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej mogłaby zostać zastąpiona przez badaną technologię medyczną.



Biorąc pod uwagę powyższe, wskazane przez analityków Agencji technologie alternatywne (szczepionka 3w1: DTwP oraz szczepionka 4w1: DTaP-IPV) nie stanowią aktualnej polskiej praktyki klinicznej dla wnioskowanej populacji docelowej, tym samym nie stanowią adekwatnego komparatora dla ocenianej interwencji tj. szczepionki Infanrix hexa.

**Ad. II.2**

**UWAGA AOTMiT:**

*„Przeгляд systematyczny badań pierwotnych dla komparatora nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Definicja populacji docelowej przeglądu jest węższa od populacji wskazanej we wniosku. Wnioskodawca jako główną populację w przeglądzie uwzględnił zdrowe niemowlęta i dzieci do 2. r.ż., które zgodnie z o owiązującymi w Polsce przepisami są objęte szczepieniem ochronnym przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, poliomyelitis i zakażeniom wywoływany przez Haemophilus influenzae typ b w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego. Natomiast populacja dzieci z grupy ryzyka tj. dzieci urodzone przedwcześnie lub/i z niską masą urodzeniową została włączona jako populacja dodatkowa, pomimo iż zgodnie z ChPL i wnioskiem stanowi populację docelową. Dodatkowo należy zauważyć, iż populacja ta została uwzględniona w wariantach podstawowych Analizy ekonomicznej i Analizy wpływu na budżet.”*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w APD Wnioskodawcy (Rozdział 3.7, str. 32):

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Infanrix hexa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.13.2019.OŻ.6

„Zgodnie z zapisem w ChPL [7] wskazuje się, że szczepionka Infanrix hexa może być stosowana u noworodków urodzonych przedwcześnie, po co najmniej 24. tygodniach ciąży, **zatem taka populacja także będzie oceniana w analizie efektywności klinicznej (AKL).**

Zgodnie z zapisami PSO 2021 u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g, należy zastosować szczepionkę błoniczo-tężcowo-krztuścową z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP) [74]. Zatem, analizowaną populację będą stanowić także niemowlęta/dzieci z grupy ryzyka tj. urodzone przedwcześnie i/lub z niską masą urodzeniową.

**A zatem wskazana populacja dzieci z grupy ryzyka tj. dzieci urodzone przedwcześnie lub/i z niską masą urodzeniową została uwzględniona w AKL Wnioskodawcy: Rozdział 10, str. 233-275.**

Dla analizowanej populacji dzieci z grup ryzyka starano się odnaleźć dowody o jak najwyższej wiarygodności. W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 5 prospektywnych badań klinicznych bez randomizacji (Omeñaca 2005, Omeñaca 2011, Martinon-Torres 2015, Vazquez 2008, Rouers 2020). 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.

A zatem, w ramach systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych porównujących ocenianą interwencję względem analizowanych technologii alternatywnych we wskazanej populacji dzieci z grup ryzyka, a jedynie badania o charakterze obserwacyjnym. Tym samym, brak jest możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania, jak również przeprowadzenia analizy pośredniej.

**Należy podkreślić, iż celem przedstawionych dowodów naukowych, a także 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.**

**Mając na uwadze prośbę Agencji, autorzy analiz Wnioskodawcy przeanalizowali dostępne dane. W pierwszej kolejności ocenie poddano zapisy ujęte w ChPL poszczególnych technologii alternatywnych.**

Szczepionka	Zarejestrowane wskazania do stosowania
Infanrix hexa	Szczepionka Infanrix hexa jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B, <i>poliomyelitis</i> i zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu b.
PENTAXIM	Ta szczepionka jest stosowana w celu jednoczesnego zapobiegania błonicy, tężcowi, krztuścowi i <i>poliomyelitis</i> oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (takim jak zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie tkanki łącznej, zapalenie stawów, zapalenie nędogłówni i inne), <ul style="list-style-type: none"> <li>w szczepieniu pierwotnym u niemowląt od ukończenia 6. tygodnia życia,</li> <li>w szczepieniu uzupełniającym, rok po szczepieniu pierwotnym, w drugim roku życia.</li> </ul> Ta szczepionka nie zapobiega zakażeniom wywołanym przez inne typy <i>Haemophilus influenzae</i> ani zapaleniom opon mózgowo-rdzeniowych wywołanym przez inne drobnoustroje.
INFANRIX-IPV+Hib	Szczepionka INFANRIX-IPV+Hib jest wskazana do czynnego uodporniania dzieci od 2. miesiąca życia przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, <i>poliomyelitis</i> i zakażeniom <i>Haemophilus influenzae</i> typ b. Szczepionka INFANRIX-IPV+Hib jest również zalecana jako dawka uzupełniająca u dzieci wcześniej szczepionych szczepionkami DTP, polio i przeciw <i>Haemophilus influenzae</i> typ b. Szczepionka nie jest wskazana u dzieci powyżej 36. miesiąca życia.
Hexacima	Szczepionka Hexacima (DTaP-IPV-HB-Hib) jest wskazana do szczepienia pierwotnego i uzupełniającego niemowląt i dzieci w wieku od 6 tygodni przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (wzw B), <i>poliomyelitis</i> oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib). Szczepionka ta powinna być stosowana zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

A zatem, wszystkie rozpatrywane w AKL technologie alternatywne **nie mają zarejestrowanego wskazania do stosowania u dzieci przedwcześnie urodzonych.** Szczepionki Pentaxim oraz Hexacima są dedykowane niemowlętom od ukończenia 6. tygodnia życia, natomiast szczepionka INFANRIX-IPV+Hib od 2 miesiąca życia.



#### Dane w oparciu o ChPL dla szczepionki Hexacima

Zapisy uwzględnione w ChPL dla szczepionki Hexacima wskazują, że:

**„Nie określono bezpieczeństwa i skuteczności szczepionki Hexacima u niemowląt w wieku poniżej 6 tygodni. Nie ma dostępnych danych” [6].**

Pomimo ww. zapisu, w ChPL przedstawiono dane dla populacji dzieci przedwcześnie urodzonych:

- **Dane dotyczące immunogenności są dostępne dla 105 niemowląt urodzonych przedwcześnie. Dane te uzasadniają stosowanie szczepionki Hexacima u wcześniaków.** Jak można się spodziewać, u niemowląt urodzonych przedwcześnie obserwowano **słabszą odpowiedź immunologiczną** w przypadku niektórych antygenów, w porównaniu z niemowlętami urodzonymi w terminie, chociaż osiągnięto ochronne poziomy przeciwciał. **Nie zebrano danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u wcześniaków (urodzonych  $\leq 37$ . tygodniu ciąży) w badaniach klinicznych.**
- **Należy wziąć pod uwagę ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym  $\leq 28$ . tygodnia ciąży), szczególnie dotyczy to niemowląt, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego.** Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odradzać.
- **Odpowiedzi immunologiczne na antygeny szczepionki Hexacima u niemowląt (105) urodzonych przedwcześnie (urodzonych pomiędzy 28. a 36. tygodniem ciąży), w tym u 90 niemowląt urodzonych przez kobiety zaszczepione szczepionką Tdap w czasie ciąży i u 15 urodzonych przez kobiety nieszczepione w czasie ciąży, oceniono po 3-dawkowym szczepieniu pierwotnym w wieku 2., 3. i 4. miesięcy oraz po dawce uzupełniającej w wieku 13. miesięcy.**

Miesiąc po szczepieniu pierwotnym u wszystkich badanych uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw błonicy ( $\geq 0,01$  j.m./ml), tężcowi ( $\geq 0,01$  j.m./ml) i wirusowi polio typu 1, 2 i 3 ( $\geq 8$  (1/rozcieńczenie)); u 89,8% badanych uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B ( $\geq 10$  j.m./ml), a u 79,4% uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw inwazyjnym chorobom wywołanym przez Hib ( $\geq 0,15$   $\mu\text{g/ml}$ ).

Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej u wszystkich badanych uzyskano ochronny poziom przeciwciał przeciw błonicy ( $\geq 0,1$  j.m./ml), tężcowi ( $\geq 0,1$  j.m./ml) i wirusowi polio typu 1, 2 i 3 ( $\geq 8$  (1/rozcieńczenie)); 94,6% badanych uzyskało seroprotekcję przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B ( $\geq 10$  j.m./ml), a 90,6% przeciwko inwazyjnym chorobom wywołanym przez Hib ( $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$ ).

W odniesieniu do krztuśca, miesiąc po szczepieniu pierwotnym, odpowiednio 98,7% i 100% badanych wytworzyło przeciwciała przeciw antygenom PT i FHA ( $\geq 8$  EU/ml). Miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej 98,8% badanych wytworzyło przeciwciała przeciw antygenom PT i FHA ( $\geq 8$  EU/ml). Stężenia przeciwciał przeciw krztuścowi wzrosły 13-krotnie po szczepieniu pierwotnym i 6- do 14-krotnie po podaniu dawki uzupełniającej.

#### Dane w oparciu o ChPL dla szczepionek: Pentaxim, INFANRIX-IPV+Hib

W ChPL dla pozostałych komparatorów w zakresie omawianej populacji dzieci z grup ryzyka uwzględniono jedynie informacje w rozdziale: „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”, które wskazują na:

*„(...) ryzyko wystąpienia bezdechu oraz konieczność monitorowania czynności oddechowych przez 48 do 72 godzin w przypadku podawania dawek szczepienia pierwotnego bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym  $\leq 28$ . tyg. ciąży), szczególnie dotyczy to dzieci, u których występowały objawy niedojrzałości układu oddechowego. Z uwagi na znaczne korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy rezygnować ze szczepienia ani go odradzać.”*

### Opublikowane przeglądy systematyczne (*Chiappini 2019* [9])

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Autorzy AKL przeprowadzili ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA, w tym dla populacji dzieci z grup ryzyka.

Zidentyfikowano 1 przegląd systematyczny *Chiappini 2019* [9], w którym oceniano immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionek wysokoskojarzonych 6w1 (*Infanrix hexa*, *Vaxelis*, *Hexyon*) stosowanymi osobno lub w koadministracji z innymi szczepionkami dostępnymi we Włoszech u dzieci urodzonych przedwcześnie (*preterm*) w porównaniu do dzieci urodzonych w terminie (*term*). **Szczegółowy opis ww. przeglądu systematycznego przedstawiono w AKL (Rozdział 3, str. 53-54).** Poniżej przedstawiono wnioski płynące z ww. przeglądu:

- Efektywność kliniczna, praktyczna oraz profil bezpieczeństwa analizowanych szczepionek 6w1 została obszernie udokumentowana 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.**

Podsumowując, populacja docelowa uwzględniona w przeglądzie jest zgodna z populacją wskazaną we wniosku, o czym świadczą wyniki uwzględnione w rozdziałach: 3 („*Opublikowane przeglądy systematyczne*”) oraz 10 („*Ocena efektywności klinicznej szczepionki *Infanrix hexa* u dzieci urodzonych przedwcześnie*”). Wyniki wyszukiwania włączonych do przeglądu badań w zakresie populacji z grup ryzyka zostały uwzględnione również na diagramie PRISMA (AKL, Rozdział 20.3, str. 426). Ograniczone dane dla technologii alternatywnych (zapisy w ChPL) lub ich brak nie pozwalają na wiarygodne porównanie względem ocenianej interwencji. Należy jednak podkreślić, iż nadrzędnym celem przedstawionych danych dla dzieci z grup ryzyka (tj. u dzieci urodzonych przedwcześnie) jest przede wszystkim ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa ocenianej interwencji u dzieci urodzonych przedwcześnie w porównaniu do dzieci urodzonych w terminie.

### **Ad. II.3**

#### **UWAGA AOTMiT:**

„AKL nie zawiera wskazania wszystkich opublikowanych przeglądów systematycznych spełniających kryteria selekcji określone dla przeglądu badań pierwotnych w zakresie populacji i interwencji (§4 ust. 1 pkt 4 lit d Rozporządzenia). **Wyjaśnienie:** Wnioskodawca odstąpił od analizy dwóch przeglądów McCormack 2013 i Syed 2019 w związku z faktem, iż ich autorzy nie wskazują jednoznacznie, iż przeglądy te stanowią przeglądy systematyczne. Należy podkreślić, iż powyższe nie wpływa na brak możliwości uznania powyższych publikacji za przeglądy systematyczne i nie stanowi uzasadnienia dla braku ich włączenia w analizę.”

#### **ODPOWIEDŹ INAR:**

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AKL Wnioskodawcy, na etapie wyszukiwania zidentyfikowano wskazane przez analityków Agencji opracowania wtórne: *McCormack 2013* [28] oraz *Syed 2019* [37], w których oceniano efektywność kliniczną szczepionki Hexacima (tj. technologii alternatywnej niniejszego raportu). Pokróćce omówiono również, czego dotyczą wskazane badania wtórne:

- 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, Kosalaraksa 2011, Becerra Aquino 2012*) porównujących immunogenność szczepionek Hexyon 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.**
- Zgodnie z informacjami przedstawionymi w AWA dla szczepionki Hexacima [14], wśród zidentyfikowanych przez analityków Agencji ograniczeń zostało wskazane, że: „autorzy żadnego z powyższych przeglądów nie nazywają przeglądami systematycznymi, a tym samym wiarygodność powyższych przeglądów jest mniejsza niż przeglądów systematycznych spełniających wszystkie wymagane kryteria”. Mając powyższe kwestie wskazane przez Agencję, odstąpiono od dalszej analizy ww. opracowań wtórnych.

Jednakże w związku z niespełnieniem minimalnych wymagań w zakresie §4 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia, **zostały opisane dane dotyczące wskazanych opracowań wtórnych (*McCormack 2013, Syed 2019*), w analogiczny sposób jak inne włączone do AKL przeglądy systematyczne. Charakterystykę w/w przeglądów zamieszczono w załączniku do niniejszego dokumentu (Rozdział 1.1).**

#### **W ramach analizy ekonomicznej:**

### **Ad. III.1**

#### **UWAGA AOTMiT:**

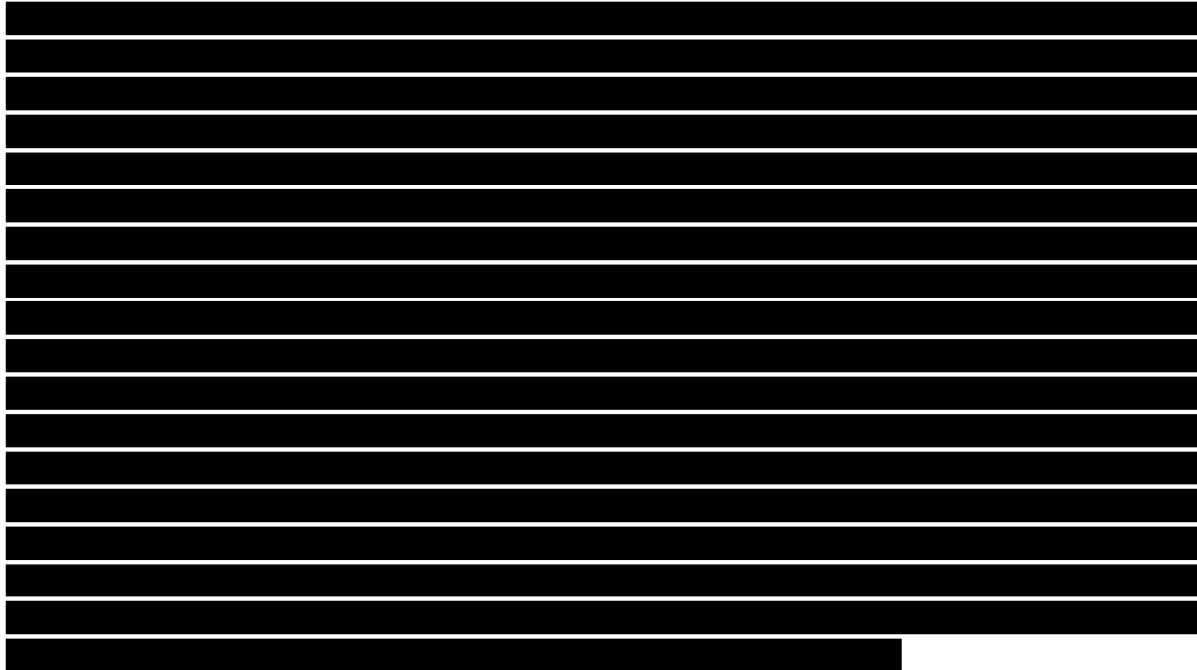
„Analiza ekonomiczna nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 1 pkt 3 Rozporządzenia). **Wyjaśnienie:**







**ODPOWIEDŹ INAR:**



**Ad. III.2**

**UWAGA AOTMiT:**

*„Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: Nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych poziomów wyszczepialności dla szczepionki 5w1 na poziomie 95,2% oraz szczepionek 6w1 na poziomie 97,8%.”*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

W analizie ekonomicznej (str. 20, rozdział 1.4.2) przedstawiono uzasadnienie dla przyjętych poziomów wyszczepialności: „W analizie założono, że w przypadku podawania szczepionek wysokoskojarzonych przyjęty zostanie **najwyższy odsetek z grupy szczepionek, które wchodzi w skład produktu 6w1** (dla szczepionki Infanrix hexa i Hexacima będzie to 97,8%) **oraz 5w1** (dla szczepionek Infanrix-IPV/Hib oraz Pentaxim będzie to 95,2%)”.

**Ad. III.3**

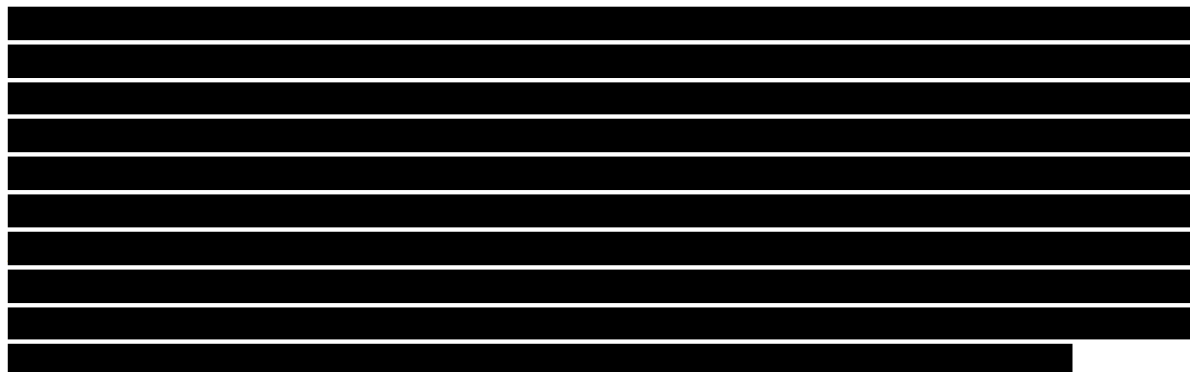
**UWAGA AOTMiT:**

*„Analiza wrażliwości nie zawiera określenia zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 5 (§ 5 ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W analizie wrażliwości pominięto istotną kwestię - z uwagi na fakt, iż szczepionka Hexacima była przedmiotem oceny Agencji w październiku 2020 r., uzyskując pozytywną Rekomendację Prezesa Agencji, zasadnym jest przeprowadzenie dodatkowego oszacowania w analizie wrażliwości, uwzględniającego sytuację jednoczesnego objęcia refundacją szczepionek Hexacima i Infanrix hexa oraz kwalifikacji ww. szczepionek do wspólnej grupy limitowej*





**ODPOWIEDŹ INAR:**



**W ramach analizy wpływu na budżet:**

**Ad. IV.1**

**UWAGA AOTMiT:**

*„Analiza wpływu na budżet nie przedstawia oszacowania rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit a Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W wersji papierowej analizy przedstawiono jedynie liczbę dawek przypadających na pacjentów w poszczególnych miesiącach życia, wskazując, iż dane te stanowią informację o liczebność populacji.”*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

Zaktualizowaną wersję papierową analizy uzupełniono o roczną liczebność populacji docelowej, wskazanej we wniosku oszacowaną na podstawie liczby dawek przypadających na pacjentów w poszczególnych miesiącach życia, przy założeniu, że na jedno dziecko przypada 4 dawki szczepionki 6w1.

**Ad. IV.2**

**UWAGA AOTMiT:**

*„Analiza wpływu na budżet zawiera hipotetyczne oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit c Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono rzeczywistej liczebności populacji, która obecnie stosuje wnioskowaną interwencję, natomiast przeprowadzono skomplikowane oszacowania uwzględniające m.in. założenia oparte na danych sprzedażowych dotyczących wielkości sprzedaży na rynku prywatnym i publicznym, w tym dane dotyczące rynku szczepionek 5w1 z 2016 r. Związane jest to z faktem, że szczepionki 5w1 zostały objęte refundacją w ramach PSO od 2016 r. Należy jednak mieć na uwadze, że po wprowadzeniu szczepionki 5w1 do refundacji w ramach PSO istniała konieczność przeprowadzenia całego procesu związanego z przetargiem (tj. m.in. ogłoszenie przetargu oraz realizacja zadeklarowanych dostaw). Z tego względu rzeczywista wielkość sprzedaży i przejęcie rynku związane z wprowadzeniem do PSO szczepionki 5w1 miało miejsce dopiero w roku następnym.”*



**ODPOWIEDŹ INAR:**

W analizie wpływu na budżet liczebność populacji, która obecnie stosuje wnioskowaną interwencję przedstawiono dla roku 2021, który powinien obejmować również stosowanie szczepionki Infanrix hexa w ramach PSO. Ponieważ w chwili przygotowywania raportu HTA nie były jeszcze ogłoszone przetargi realizowane na szczepionki 6w1 w ramach PSO, oszacowania populacji, w której obecnie stosuje się wnioskowaną interwencję (zgodnie z założeniami w BIA dla 2021 roku) dokonano z uwzględnieniem prognozowanych udziałów dla szczepionki 6w1 w ramach PSO. Biorąc pod uwagę komentarz Agencji w analizie wpływu na budżet zostało przedstawione proste oszacowanie populacji pacjentów obecnie stosującej

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Infanrix hexa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.13.2019.OŻ.6

**Infanrix hexa** [REDACTED].  
Należy jednak podkreślić, iż powyższe oszacowanie może być zaniżone, ponieważ nie będzie uwzględniało sytuacji obecnej, tj. stosowania szczepionki Infanrix hexa w ramach PSO.

**Ad. IV.3**

***UWAGA AOTMiT:***

*„Analiza wpływu na budżet zawiera nie w pełni uzasadnione oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 2 Rozporządzenia).* [REDACTED]

**ODPOWIEDŹ INAR:**

W analizie wpływu na budżet do oszacowania prognozowanej rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku uwzględnienia jej w WLR posłużono się prognozowaną liczbą sprzedanych opakowań szczepionki Infanrix hexa udostępnioną przez Wnioskodawcę. [REDACTED]

Ponadto w wersji papierowej analizy wpływu na budżet założenia dotyczące przejęcia rynku w scenariuszu „nowym” uwzględniające prognozowaną sprzedaż szczepionki Infanrix hexa zostały szczegółowo uzasadnione oraz skorygowane.

**Ad. IV.4**

***UWAGA AOTMiT:***

*„Analiza wpływu na budżet nie zawiera wyszczególnienia wszystkich założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 8 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W analizie nie przedstawiono wyszczególnienia części założeń, a część została w niewystarczający sposób uzasadniona, w tym m.in. informacje o odsetku rodziców korzystających z opieki prywatnej, założenia dotyczące przejęcia rynku innych szczepionek i rynku produktu Infanrix hexa stosowanego na rynku prywatnym.”*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

**W wersji papierowej analizy wpływu na budżet przedstawiono uzupełnienie o szczegółowe uzasadnienia dotyczące przyjętych założeń.**

**Ad. IV.5**

***UWAGA AOTMiT:***

*„Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, nie dokonano na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane (§ 6 ust. 3 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W analizie wpływu na budżet nie przedstawiono oszacowań opartych na danych populacyjnych odniesionych do danych sprzedażowych, pomimo iż wydają się one najbardziej wiarygodne i odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną w zakresie prowadzonych szczepień. Analiza przeprowadzona przez wnioskodawcę oparta jest przede wszystkim na prognozie sprzedaży szczepionki Infanrix hexa w ramach wykazu leków refundowanych, która nie została omówiona w analizie.”*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

W analizie wpływu na budżet przedstawiono oszacowania oparte na danych populacyjnych (liczba urodzeń żywych z uwzględnieniem wieku, w miesiącach w których wykonywane są szczepienia ochronne), które zostały odniesione do danych sprzedażowych. Aktualnie w Polsce wysokoskojarzone szczepionki dostępne są na rynku publicznym w ramach PSO (5w1, a od 2021 roku również 6w1) oraz na rynku prywatnym (5w1 i 6w1). Szczepionki dostępne na rynku prywatnym można zakupić w aptece (za okazaniem recepty) bądź bezpośrednio w punkcie szczepień (jeśli istnieje taka możliwość), a całość kosztów ponoszą rodzice lub opiekunowie dzieci. Biorąc pod uwagę cały rynek szczepionek 5w1 i 6w1 oraz analizowane perspektywy w analizie wpływu na budżet udziały w rynku zostały przedstawione w podziale na rynek publiczny (MZ, NFZ) oraz rynek prywatny.

[REDAKTED]

**W ramach wskazania źródeł danych:**

**Ad. V.1**

**UWAGA AOTMiT:**

*„Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie:* [REDAKTED]

**ODPOWIEDŹ INAR:**

[REDAKTED], które zostały przedstawione w przedłożonych dokumentach (analiza ekonomiczna: rozdział 2.2, Tabela 27; analiza wpływu na budżet: kalkulator, arkusz „Udziały”). Tym samym zostały one dołączone do dokumentacji przekazanej wraz z wnioskiem.

**UWAGA AOTMiT:**

*„Dodatkowo, zwracam się z prośbą o odniesienie się do możliwości stosowania szczepionek 6w1 w schemacie 2+1 zgodnie z dawkowaniem zalecanym w ChPL Infanrix hexa oraz ChPL Hexacima, w kontekście przyjętego w analizach schematu 3+1.”*

**ODPOWIEDŹ INAR:**

Zgodnie z predefiniowanymi kryteriami włączenia określonymi w APD i AKL Wnioskodawcy (APD: Rozdział 8; AKL: Rozdział 2.3) **przedmiotem oceny niniejszego wniosku refundacyjnego jest szczepionka Infanrix hexa podawana w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego w postaci schematu 3+1 (3 dawki szczepienia pierwotnego oraz jedna dawka szczepienia uzupełniającego) zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. A zatem wskazany przez analityków schemat dawkowania szczepionki Infanrix hexa 2+1 nie stanowi przedmiotu analiz Wnioskodawcy.**

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Infanrix hexa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.13.2019.OŻ.6

Jak słusznie zauważyli analitycy Agencji, oceniana interwencja zgodnie z ChPL [7] może być również podawana w schemacie 2+1. Szczegóły dawkowania szczepionki Infanrix hexa wg ChPL przedstawiono w tabeli poniżej:

Szczepienie pierwotne	Szczepienie uzupełniające	Ogólne zalecenia
<b>Niemowlęta urodzone o czasie</b>		
3-dawkowe	Dawka uzupełniająca musi być podana.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy przestrzegać co najmniej jednomiesięcznych odstępów pomiędzy dawkami szczepienia pierwotnego.</li> <li>Dawka uzupełniająca powinna być podana w odstępie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego, najlepiej przed ukończeniem 18 miesięcy.</li> </ul>
2-dawkowe	Dawka uzupełniająca musi być podana.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy przestrzegać co najmniej dwumiesięcznych odstępów pomiędzy dawkami szczepienia pierwotnego.</li> <li>Dawka uzupełniająca powinna być podana w odstępie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego, najlepiej w wieku pomiędzy 11 a 13 miesięcy.</li> </ul>
<b>Noworodki urodzone przedwcześnie, po co najmniej 24 tygodniach ciąży</b>		
3-dawkowe	Dawka uzupełniająca musi być podana.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy przestrzegać co najmniej jednomiesięcznych odstępów pomiędzy dawkami szczepienia pierwotnego.</li> <li>Dawka uzupełniająca powinna być podana w odstępie co najmniej 6 miesięcy od ostatniej dawki szczepienia pierwotnego, najlepiej przed ukończeniem 18 miesięcy.</li> </ul>

Jeżeli planuje się podanie szczepionki Infanrix hexa według schematu EPI (*Expanded Program on Immunisation* w wieku 6., 10., 14. tygodni), należy podać noworodkowi szczepionkę przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B tuż po urodzeniu.

**Mając na uwadze prośbę analityków Agencji przeanalizowano możliwość stosowania szczepionki 6w1 Infanrix hexa w schemacie 2+1.**

**Dane w oparciu o ChPL szczepionki Infanrix hexa [7]:**

Charakterystyka Produktu Leczniczego wskazuje, że szczepionka Infanrix hexa była oceniana w 2-dawkowym i 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego, w tym w schemacie EPI (ang. *Expanded Program on Immunisation*) oraz jako dawkę uzupełniającą.



Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Infanrix hexa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.13.2019.OŻ.6

Odsetek badanych z mianem przeciwciał ≥poziomu odcięcia po 1 miesiącu po szczepieniu pierwotnym szczepionką Infanrix hexa w schemacie <u>3-dawkowym</u> i po szczepieniu uzupełniającym szczepionką Infanrix hexa						Odsetek badanych z mianem przeciwciał ≥poziomu odcięcia po 1 miesiącu po szczepieniu pierwotnym szczepionką Infanrix hexa w schemacie <u>2-dawkowym</u> i szczepieniu uzupełniającym szczepionką Infanrix hexa				
Przeciwciała (Poziom odcięcia)	Po trzeciej dawce				Po czwartej dawce (Szczepienie uzupełniające w drugim roku życia po 3-dawkowym schemacie szczepienia pierwotnego) N=2009 (12 badań)	Po drugiej dawce		Po trzeciej dawce		
	2-3-4 miesiący N= 196 (2 badania)	2-4-6 miesiący N= 1693 (6 badań)	3-4-5 miesiący N= 1055 (6 badań)	6-10-14 tygodni N= 265 (1 badanie)		2-4-12 miesięcy N=223 (1 badanie)	3-5-11 miesięcy N=530 (4 badania)	2-4-12 miesięcy N=196 (1 badanie)	3-5-11 miesięcy N=532 (3 badania)	
	%	%	%	%		%	%	%	%	%
Przeciw błonicy (0,1 IU/ml) †	100,0	99,8	99,7	99,2		99,6	98,0	100,0	100,0	
Przeciw tężcowi (0,1 IU/ml) †	100,0	100,0	100,0	99,6		100	100,0	100,0	100,0	
Przeciw PT (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,8	99,6		100	99,5	99,5	100,0	
Przeciw FHA (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	100,0	100,0		100	99,7	100,0	100,0	
Przeciw PRN (5 EL.U/ml)	100,0	100,0	99,7	98,9		99,6	99,0	100,0	99,2	
Przeciw HBs (10 mIU/ml) †	99,5	98,9	98,0	98,5*		99,5	96,8	99,8	98,9	
Przeciw wirusowi Polio typu 1 (miano 1/8) †	100,0	99,9	99,7	99,6		89,6	99,4	98,4	99,8	
Przeciw wirusowi Polio typu 2 (miano 1/8) †	97,8	99,3	98,9	95,7		85,6	96,3	98,4	99,4	
Przeciw wirusowi Polio typu 3 (miano 1/8) †	100,0	99,7	99,7	99,6		92,8	98,8	97,9	99,2	
Przeciw-PRP (0,15 µg/ml) †	96,4	96,6	96,8	97,4		84,3	91,7	100,0*	99,6*	

N – liczba badanych; \* w podgrupach dzieci, które nie otrzymały szczepienia przeciw WZW B zaraz po urodzeniu, u 77,7% badanych poziom przeciwciał anti-HBs wynosił ≥10 mIU/ml; \*\* po dawce uzupełniającej u 98,4% badanych poziom przeciwciał przeciw PRP wynosił ≥ 1 µg/ml, co wskazuje na długotrwałą ochronę † poziom odcięcia – przyjęty poziom ochronny

N – liczba badanych; † poziom odcięcia – przyjęty poziom ochronny  
\* po dawce uzupełniającej, u 94,4% badanych, którzy otrzymali szczepienie w schemacie 2-4-12 miesięcy i u 97,0% badanych, którzy otrzymali szczepienie w schemacie 3-5-11 miesięcy, poziom przeciwciał przeciw PRP wynosił ≥1 µg/ml, co wskazuje na długotrwałą ochronę

**Po 3-dawkowym schemacie** szczepienia pierwotnego u co najmniej 95,7% niemowląt stwierdzono ochronne poziomy przeciwciał lub seropozytywność wobec każdego z antygenów szczepionkowych. Po szczepieniu uzupełniającym (po czwartej dawce) u co najmniej 98,4% dzieci uzyskano ochronny poziom przeciwciał lub seropozytywność wobec każdego z antygenów szczepionkowych.

**Po 2-dawkowym schemacie** szczepienia pierwotnego, u co najmniej 84,3% niemowląt stwierdzono ochronny poziom przeciwciał lub seropozytywność wobec każdego z antygenów szczepionkowych. Po pełnym szczepieniu zgodnie ze schematem 2-dawkowym wraz z dawką uzupełniającą, u co najmniej 97,9% badanych uzyskano ochronny poziom przeciwciał lub seropozytywność wobec każdego z antygenów szczepionkowych.

Według innych badań, odpowiedź immunologiczna na zawarty w szczepionce Infanrix hexa antygen PRP, po podaniu dwóch dawek, w wieku dwóch i czterech miesięcy, będzie różna w przypadku równoczesnego podania ze szczepionką zawierającą koniugat toksoidu tężcowego. Szczepionka Infanrix hexa wywołuje odpowiedź immunologiczną na antygen PRP (poziom odcięcia ≥0,15µg/ml) u co najmniej 84% niemowląt. Odsetek ten wzrasta do 88% w przypadku równoczesnego podania szczepionki przeciwko pneumokokom, zawierającej toksoid tężcowy jako nośnik i do 98%, jeśli szczepionka Infanrix hexa jest podawana równocześnie ze szczepionką przeciwko meningokokom, zawierającą koniugat TT.

**A zatem, niezależnie od zastosowanego schematu szczepienia (3+1 lub 2+1) szczepionka Infanrix hexa wykazuje wysoką odpowiedź immunologiczną.**

#### Wyniki badań zidentyfikowanych w ramach AKL Wnioskodawcy:

Autorzy raportu przeanalizowali powtórnie badania zidentyfikowane w ramach przeprowadzonego wyszukiwania (tj. badania analizowane po pełnym tekście). Odnaleziono 2 badania RCT (4 publikacje), w których oceniano immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki Infanrix hexa podawanej w schemacie 2+1, bezpośrednio porównywanej ze szczepionką:

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego *Infanrix hexa*® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.13.2019.OŻ.6

- ❖ **Infanrix-IPV/Hib** podawaną w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B – 1 RCT (2 publikacje: *Avdicova 2002* [3], *Avdicova 2015* [2]).
- ❖ **Hexacima**, gdzie obie szczepionki podawane były w koadministracji ze szczepionką przeciwko pneumokokom – 1 RCT (*Vesikari 2017* [42] z dodatkową publikacją *Virta 2021* – ocena u dzieci w wieku 6 lat, a zatem dla populacji niestanowiącej przedmiotu niniejszej analizy [43]).

Efektywność kliniczna szczepionki *Infanrix hexa* podawanej w schemacie 2+1 została również oceniona w czterech randomizowanych badaniach klinicznych (*Kilpi 2009* [18], *Gabutti 2004* [13], *Silfverdal 2016* [34], *Esposito 2010* [11]).

[REDACTED]

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego Infanrix hexa® w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4330.13.2019.OŻ.6

[REDACTED]

Podsumowując, niezależnie od zastosowanego schematu szczepienia pierwotnego i uzupełniającego (3+1 lub 2+1) szczepionka Infanrix hexa wykazuje wysoką immunogenność. Pediatryczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia wyraża pogląd, iż szczepienia populacyjne w obu schematach (tj. 2+1 oraz 3+1) z wykorzystaniem szczepionek wysokoskojarzonych są dobrze tolerowane i skuteczne [31].

**UWAGA AOTMiT:**

[REDACTED]

**ODPOWIEDŹ INAR:**

[REDACTED]



## ZAŁĄCZNIK 1

### 1.1. Analiza kliniczna – uzupełnienie

W poniższych tabelach przedstawiono opis przeglądów *McCormack 2013* i *Syed 2019*.

Tabela 1 Przegląd systematyczny – *McCormack 2013* [28]

<i>McCormack 2013</i> (AMSTAR 2: krytycznie niska; podtyp IB)	
<b>Kryteria włączenia</b>	<p><b>Cel:</b> Ocena immunogenności, reaktogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki Hexacima (Hexaxim) w szczepieniu pierwotnym i/lub uzupełniającym.</p> <p><b>Populacja:</b> Zdrowe noworodki oraz dzieci, u których zastosowano szczepienia pierwotne i/lub uzupełniające szczepionką Hexaxima.</p> <p><b>Oceniane interwencja:</b> Hexaxima (DTaP-IPV-Hep B-Hib).</p> <p><b>Komparator:</b> CombAct-Hib (szczepionka 4w1), Tritanrix-Hep B/Hib (szczepionka 5w1), Pentaxim (szczepionka 5w1), Infanrix hexa (szczepionka 6w1).</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> Duże, dobrze kontrolowane badania, z odpowiednią metodologią statystyczną.</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immunogenność;</li> <li>▪ Reaktogenność i bezpieczeństwo.</li> </ul> <p><b>Restrykcje językowe:</b> Brak ograniczeń językowych.</p>
<b>Wyszukiwanie</b>	<p><b>Bazy medyczne:</b> MEDLINE, EMBASE, przeszukano referencje, rejestry/bazy danych badań klinicznych oraz strony internetowe (w tym strony regionalnych agencji regulacyjnych i producenta), w celu uzupełnienia brakujących informacji kontaktowano się z podmiotem odpowiedzialnym.</p> <p><b>Okres objęty wyszukiwaniem:</b> 1996 – styczeń 2013.</p>
<b>Wyniki wyszukiwania</b>	<p>Autorzy publikacji <i>McCormack 2013</i> nie sprecyzowali ostatecznej liczby badań włączonych do przeglądu. Uwzględniono badania porównujące szczepionkę Hexacima z innymi dostępnymi szczepionkami (CombAct-Hib, Tritanrix-Hep B/Hib, Pentaxim, Infanrix hexa. Publikacja <i>McCormack 2013</i> przedstawia wyniki następujących badań: <i>Tregnaghi 2011</i> [38], <i>Madhi 2011 publikacja</i> [26], <i>Madhi 2011 abstrakt i poster*</i>, <i>Ceyhan 2010 abstrakt i poster†</i>, <i>Lanata 2012</i> [21], <i>Kosalaraksa 2011</i> [20], <i>Lopez 2012 poster^</i>, <i>Macias 2012</i> [23], <i>Becerra Aquino 2012</i> [4].</p> <p>Do przeglądu <i>McCormack 2013</i> włączano zarówno opracowania pełnotekstowe, jak i doniesienia konferencyjne.</p> <p>Spośród ww. badań do AKL Wnioskodawcy włączono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>1 RCT: <i>Becerra Aquino 2012, Lanata 2012</i></b>, w których bezpośrednio porównywano immunogenność i bezpieczeństwo szczepionek Hexacima i Infanrix Hexa (AKL, Rozdział: 6);</li> <li>▪ <b>1 RCT: <i>Tregnanghi 2011</i></b>, w którym bezpośrednio porównywano Hexacima i Pentaxim (AKL, Rozdział: 8), celem przeprowadzenia analizy pośredniej ocenianej interwencji względem szczepionki 5w1 (Pentaxim) (AKL, Rozdział 8, 9).</li> </ul>

McCormack 2013 (AMSTAR 2: krytycznie niska; podtyp IB)																																																																																																																																																																																																																		
<p><b>Wyniki analizy: skuteczność kliniczna</b></p>	<p>Badanie <i>Kosalaraksa 2011</i> zostało wyłączone z niniejszego raportu HTA z powodu nieadekwatnej interwencji: koadministracji ze szczepionką PCV7. Natomiast badanie <i>Madhi 2011</i> oraz <i>Macias 2012</i> zostały wyłączone z raportu z powodu nieadekwatnej interwencji (dane dla szczepionki Hexacima względem szczepionki 4w1).</p> <p>Włączone do przeglądu <i>McCormack 2013</i> doniesienia konferencyjne: <i>Madhi 2011_abstrakt i poster*</i>, <i>Lopez 2012_poster^</i> oraz <i>Ceyhan 2010_abstrakt i poster†</i> zostały wyłączone przez autorów AKL na etapie selekcji po tytułach i abstraktach. Należy podkreślić, iż ww. badania są aktualnie dostępne w postaci pełnotekstowej publikacji.</p> <p>Wyniki skuteczności przedstawione w przeglądzie <i>McCormack 2013</i> przedstawiono w poniższych tabelach.</p>																																																																																																																																																																																																																	
	<p><b>Table 1</b> Seroprotection/seroconversion rates with respect to hepatitis B, <i>Haemophilus influenzae</i> type b and poliovirus antigens at 1 month after three-dose primary or subsequent single-dose booster vaccination of infants with Hexaxim® (DTaP-IPV-Hep B-Hib)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study</th> <th rowspan="2">Vaccine (no. of subjects)</th> <th colspan="5">Seroprotection rate (%)<sup>a</sup> [pre-booster value]</th> </tr> <tr> <th>Anti-Hep B (≥10 mIU/mL)</th> <th>Anti-Hib (≥0.15 µg/mL)</th> <th>Anti-PV1 (≥8 I/di)</th> <th>Anti-PV2 (≥8 I/di)</th> <th>Anti-PV3 (≥8 I/di)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Primary series: 6, 10, and 14 weeks of age</td> </tr> <tr> <td>A3L15 [5]</td> <td>Hexaxim® [without Hep B at birth] (220)</td> <td>95.7</td> <td>95.4</td> <td>100</td> <td>98.5</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>CombAct-Hib™ + Engerix B™ Pediatric + OPV [without Hep B at birth] (212)</td> <td>95.4</td> <td>100</td> <td>93.0</td> <td>100</td> <td>98.3</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Hexaxim® [with Hep B at birth] (123)</td> <td>99.0</td> <td>97.5</td> <td>99.0</td> <td>98.2</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Primary series: 2, 3, and 4 months of age (without Hep B at birth)</td> </tr> <tr> <td>A3L10 [15]</td> <td>Hexaxim® (145)</td> <td>94.0</td> <td>90.7</td> <td>97.7</td> <td>94.7</td> <td>97.4</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Pentaxim™ + Engerix B™ (141)</td> <td>96.1</td> <td>97.8</td> <td>97.9</td> <td>94.0</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Primary series: 2, 4, and 6 months of age (without Hep B at birth)</td> </tr> <tr> <td>A3L02 [6]</td> <td>Hexaxim® (260)</td> <td>99.2</td> <td>94.6</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Pentaxim™ + Engerix B™ Pediatrico (271)</td> <td>100</td> <td>97.4</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>A3L04 [19]</td> <td>Hexaxim® (192)</td> <td>100</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Tritanrix-Hep B™/Hib + OPV (95)</td> <td>100</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>A3L11 [20]</td> <td>Hexaxim® (1,022)</td> <td>98.3</td> <td>98.8</td> <td>99.9</td> <td>100</td> <td>99.9</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Infanrix hexa® (167)</td> <td>100</td> <td>99.2</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td>A3L17 [16]</td> <td>Hexaxim® (132)</td> <td>99.2</td> <td>100</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Infanrix hexa® (130)</td> <td>100</td> <td>99.2</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Primary series: 2, 4, and 6 months of age – co-administered with PCV7 (with Hep B at birth)</td> </tr> <tr> <td>A3L12 [17]</td> <td>Hexaxim® (189)</td> <td>99.5</td> <td>97.9</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Infanrix hexa® (190)</td> <td>99.5</td> <td>96.3</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>99.5</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Primary series: 2, 4, and 6 months of age – co-administered with PCV7 and Rotarix® [2 and 4 months] (with Hep B at birth)</td> </tr> <tr> <td>A3L24 [18]</td> <td>Hexaxim® (1,002)</td> <td>99.7</td> <td>94.6</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>100</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Infanrix hexa® (338)</td> <td>100</td> <td>95.9</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>99.7</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Hexaxim® booster at 15–18 months of age<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td>A3L15 [21]</td> <td>Hexaxim® [without Hep B at birth] (218)</td> <td>98.5 [79.8]</td> <td>100 [81.4]</td> <td>100 [97.4]</td> <td>100 [98.4]</td> <td>100 [98.4]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Hexaxim® [with Hep B at birth] (130)</td> <td>100 [94.7]</td> <td>100 [75.9]</td> <td>100 [96.4]</td> <td>100 [98.2]</td> <td>100 [99.1]</td> </tr> <tr> <td>A3L21 [20]</td> <td>Hexaxim® (223)</td> <td>99.4 [89.8]</td> <td>100 [86.9]</td> <td>100 [100]</td> <td>100 [100]</td> <td>100 [96.5]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Infanrix hexa® (87)</td> <td>100 [95.4]</td> <td>100 [92.3]</td> <td>100 [100]</td> <td>100 [100]</td> <td>100 [98.5]</td> </tr> <tr> <td>A3L22 [15]</td> <td>Hexaxim® (145)</td> <td>97.3 [80.7]</td> <td>100 [85.0]</td> <td>100 [98.9]</td> <td>100 [100]</td> <td>100 [85.2]</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Pentaxim™ + Engerix B™ (141)</td> <td>100 [99.0]</td> <td>100 [83.3]</td> <td>100 [98.8]</td> <td>100 [97.7]</td> <td>100 [96.5]</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>anti-Hep B</i> antibody to recombinant hepatitis B surface antigen, <i>anti-Hib</i> antibody to <i>H. influenzae</i> type b capsular polysaccharide (polyribosylphosphate), <i>anti-PV1</i> antibody to poliovirus type 1, <i>anti-PV2</i> antibody to poliovirus type 2, <i>anti-PV3</i> antibody to poliovirus type 3, <i>Hep B</i> hepatitis B vaccination, <i>OPV</i> oral poliovirus vaccine, <i>PCV7</i> seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar™, Pevnar™)</p> <p><sup>a</sup> Assessed in the per-protocol [5, 6, 15–18, 20] or intent-to-treat [19] populations</p> <p><sup>b</sup> Study A3L15 was a continuation of the core primary vaccination study and A3L21 and A3L22 were follow-up studies to A3L11 and A3L10, respectively</p> <p><b>A3L15:</b> <i>Madhi 2011_publikacja</i> [26], <b>A3L10:</b> <i>Ceyhan 2010_abstrakt i poster</i>, <b>A3L02:</b> <i>Tregnaghi 2011</i> [38], <b>A3L04:</b> <i>Macias 2012</i> [23], <b>A3L11:</b> <i>Becerra Aquino 2012</i> [4], <b>A3L17:</b> <i>Kosalaraksa 2011</i> [20], <b>A3L12:</b> <i>Jorgensen 2010</i> [15], <b>A3L24:</b> <i>Floreni 2004</i> [12], <b>A3L15:</b> <i>Madhi 2011_abstrakt i poster</i>, <b>A3L21:</b> <i>Becerra Aquino 2012</i> [4], <b>A3L22:</b> <i>Ceyhan 2010_abstrakt i poster</i></p>	Study	Vaccine (no. of subjects)	Seroprotection rate (%) <sup>a</sup> [pre-booster value]					Anti-Hep B (≥10 mIU/mL)	Anti-Hib (≥0.15 µg/mL)	Anti-PV1 (≥8 I/di)	Anti-PV2 (≥8 I/di)	Anti-PV3 (≥8 I/di)	Primary series: 6, 10, and 14 weeks of age						A3L15 [5]	Hexaxim® [without Hep B at birth] (220)	95.7	95.4	100	98.5	100		CombAct-Hib™ + Engerix B™ Pediatric + OPV [without Hep B at birth] (212)	95.4	100	93.0	100	98.3		Hexaxim® [with Hep B at birth] (123)	99.0	97.5	99.0	98.2	100	Primary series: 2, 3, and 4 months of age (without Hep B at birth)						A3L10 [15]	Hexaxim® (145)	94.0	90.7	97.7	94.7	97.4		Pentaxim™ + Engerix B™ (141)	96.1	97.8	97.9	94.0	100	Primary series: 2, 4, and 6 months of age (without Hep B at birth)						A3L02 [6]	Hexaxim® (260)	99.2	94.6	100	100	100		Pentaxim™ + Engerix B™ Pediatrico (271)	100	97.4	100	100	100	A3L04 [19]	Hexaxim® (192)	100						Tritanrix-Hep B™/Hib + OPV (95)	100					A3L11 [20]	Hexaxim® (1,022)	98.3	98.8	99.9	100	99.9		Infanrix hexa® (167)	100	99.2	100	100	100	A3L17 [16]	Hexaxim® (132)	99.2	100					Infanrix hexa® (130)	100	99.2				Primary series: 2, 4, and 6 months of age – co-administered with PCV7 (with Hep B at birth)						A3L12 [17]	Hexaxim® (189)	99.5	97.9	100	100	100		Infanrix hexa® (190)	99.5	96.3	100	100	99.5	Primary series: 2, 4, and 6 months of age – co-administered with PCV7 and Rotarix® [2 and 4 months] (with Hep B at birth)						A3L24 [18]	Hexaxim® (1,002)	99.7	94.6	100	100	100		Infanrix hexa® (338)	100	95.9	100	100	99.7	Hexaxim® booster at 15–18 months of age <sup>b</sup>						A3L15 [21]	Hexaxim® [without Hep B at birth] (218)	98.5 [79.8]	100 [81.4]	100 [97.4]	100 [98.4]	100 [98.4]		Hexaxim® [with Hep B at birth] (130)	100 [94.7]	100 [75.9]	100 [96.4]	100 [98.2]	100 [99.1]	A3L21 [20]	Hexaxim® (223)	99.4 [89.8]	100 [86.9]	100 [100]	100 [100]	100 [96.5]		Infanrix hexa® (87)	100 [95.4]	100 [92.3]	100 [100]	100 [100]	100 [98.5]	A3L22 [15]	Hexaxim® (145)	97.3 [80.7]	100 [85.0]	100 [98.9]	100 [100]	100 [85.2]		Pentaxim™ + Engerix B™ (141)	100 [99.0]	100 [83.3]	100 [98.8]	100 [97.7]	100 [96.5]
Study	Vaccine (no. of subjects)			Seroprotection rate (%) <sup>a</sup> [pre-booster value]																																																																																																																																																																																																														
		Anti-Hep B (≥10 mIU/mL)	Anti-Hib (≥0.15 µg/mL)	Anti-PV1 (≥8 I/di)	Anti-PV2 (≥8 I/di)	Anti-PV3 (≥8 I/di)																																																																																																																																																																																																												
Primary series: 6, 10, and 14 weeks of age																																																																																																																																																																																																																		
A3L15 [5]	Hexaxim® [without Hep B at birth] (220)	95.7	95.4	100	98.5	100																																																																																																																																																																																																												
	CombAct-Hib™ + Engerix B™ Pediatric + OPV [without Hep B at birth] (212)	95.4	100	93.0	100	98.3																																																																																																																																																																																																												
	Hexaxim® [with Hep B at birth] (123)	99.0	97.5	99.0	98.2	100																																																																																																																																																																																																												
Primary series: 2, 3, and 4 months of age (without Hep B at birth)																																																																																																																																																																																																																		
A3L10 [15]	Hexaxim® (145)	94.0	90.7	97.7	94.7	97.4																																																																																																																																																																																																												
	Pentaxim™ + Engerix B™ (141)	96.1	97.8	97.9	94.0	100																																																																																																																																																																																																												
Primary series: 2, 4, and 6 months of age (without Hep B at birth)																																																																																																																																																																																																																		
A3L02 [6]	Hexaxim® (260)	99.2	94.6	100	100	100																																																																																																																																																																																																												
	Pentaxim™ + Engerix B™ Pediatrico (271)	100	97.4	100	100	100																																																																																																																																																																																																												
A3L04 [19]	Hexaxim® (192)	100																																																																																																																																																																																																																
	Tritanrix-Hep B™/Hib + OPV (95)	100																																																																																																																																																																																																																
A3L11 [20]	Hexaxim® (1,022)	98.3	98.8	99.9	100	99.9																																																																																																																																																																																																												
	Infanrix hexa® (167)	100	99.2	100	100	100																																																																																																																																																																																																												
A3L17 [16]	Hexaxim® (132)	99.2	100																																																																																																																																																																																																															
	Infanrix hexa® (130)	100	99.2																																																																																																																																																																																																															
Primary series: 2, 4, and 6 months of age – co-administered with PCV7 (with Hep B at birth)																																																																																																																																																																																																																		
A3L12 [17]	Hexaxim® (189)	99.5	97.9	100	100	100																																																																																																																																																																																																												
	Infanrix hexa® (190)	99.5	96.3	100	100	99.5																																																																																																																																																																																																												
Primary series: 2, 4, and 6 months of age – co-administered with PCV7 and Rotarix® [2 and 4 months] (with Hep B at birth)																																																																																																																																																																																																																		
A3L24 [18]	Hexaxim® (1,002)	99.7	94.6	100	100	100																																																																																																																																																																																																												
	Infanrix hexa® (338)	100	95.9	100	100	99.7																																																																																																																																																																																																												
Hexaxim® booster at 15–18 months of age <sup>b</sup>																																																																																																																																																																																																																		
A3L15 [21]	Hexaxim® [without Hep B at birth] (218)	98.5 [79.8]	100 [81.4]	100 [97.4]	100 [98.4]	100 [98.4]																																																																																																																																																																																																												
	Hexaxim® [with Hep B at birth] (130)	100 [94.7]	100 [75.9]	100 [96.4]	100 [98.2]	100 [99.1]																																																																																																																																																																																																												
A3L21 [20]	Hexaxim® (223)	99.4 [89.8]	100 [86.9]	100 [100]	100 [100]	100 [96.5]																																																																																																																																																																																																												
	Infanrix hexa® (87)	100 [95.4]	100 [92.3]	100 [100]	100 [100]	100 [98.5]																																																																																																																																																																																																												
A3L22 [15]	Hexaxim® (145)	97.3 [80.7]	100 [85.0]	100 [98.9]	100 [100]	100 [85.2]																																																																																																																																																																																																												
	Pentaxim™ + Engerix B™ (141)	100 [99.0]	100 [83.3]	100 [98.8]	100 [97.7]	100 [96.5]																																																																																																																																																																																																												
	<p><b>Table 3</b> Seroprotection/seroconversion rates with respect to diphtheria, tetanus and acellular pertussis antigens at 1 month after three-dose primary or subsequent single-dose booster vaccination of infants with Hexaxim® (DTaP-IPV-Hep B-Hib)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Study</th> <th rowspan="2">Vaccine (no. of subjects)</th> <th colspan="4">Seroprotection/seroconversion rate (%)<sup>a</sup> [pre-primary or pre-booster value]</th> </tr> <tr> <th>Anti-D (≥0.01 IU/mL)</th> <th>Anti-T (≥0.01 IU/mL)</th> <th>Anti-PT (≥4-fold increase)</th> <th>Anti-FHA (≥4-fold increase)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Primary series: 6, 10, and 14 weeks of age</td> </tr> <tr> <td>A3L15 [5]</td> <td>Hexaxim® [without Hep B at birth] (220)</td> <td>97.6</td> <td>100</td> <td>93.6</td> <td>93.1</td> </tr> <tr> <td></td> <td>CombAct-Hib™ + Engerix B™ Pediatric + OPV (212)</td> <td>96.1</td> <td>100</td> <td>83.2</td> <td>57.7</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Hexaxim® [with Hep B at birth] (123)</td> <td>95.1</td> <td>100</td> <td>95.1</td> <td>90.0</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Primary series: 2, 3, and 4 months of age</td> </tr> <tr> <td>A3L10 [15]</td> <td>Hexaxim® (145)</td> <td>99.3</td> <td>100</td> <td>93.6</td> <td>81.9</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Pentaxim™ + Engerix B™ (141)</td> <td>97.1</td> <td>100</td> <td>94.2</td> <td>83.1</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Primary series: 2, 4, and 6 months of age</td> </tr> <tr> <td>A3L02 [6]</td> <td>Hexaxim® (260)</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>91.8</td> <td>93.2</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Pentaxim™ + Engerix B™ Pediatrico (271)</td> <td>99.6</td> <td>100</td> <td>92.9</td> <td>90.0</td> </tr> <tr> <td>A3L11 [20]</td> <td>Hexaxim® (1,022)</td> <td>96.4</td> <td>100</td> <td>97.4</td> <td>98.4</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Infanrix hexa® (167)</td> <td>99.2</td> <td>100</td> <td>95.8</td> <td>96.5</td> </tr> <tr> <td>A3L17 [16]</td> <td>Hexaxim® (132)</td> <td>95.5 [82.6]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>Infanrix hexa® (130)</td> <td>100 [84.6]</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="6">Primary series: 2, 4, and 6 months of age – co-administered with PCV7</td> </tr> <tr> <td>A3L12 [17]</td> <td>Hexaxim® (189)</td> <td>97.4</td> <td>100</td> <td>93.7</td> <td>94.7</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Infanrix hexa® (190)</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>93.7</td> <td>95.2</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Primary series: 2, 4, and 6 months of age – co-administered with PCV7 and Rotarix® [2 and 4 months]</td> </tr> <tr> <td>A3L24 [18]</td> <td>Hexaxim® (1,002)</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>89.6</td> <td>94.7</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Infanrix hexa® (338)</td> <td>100</td> <td>100</td> <td>89.7</td> <td>91.0</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Hexaxim® booster at 15–18 months of age<sup>b</sup></td> </tr> <tr> <td>A3L15 [21]</td> <td>Hexaxim® [without Hep B at birth] (218)</td> <td>100 [93.4]</td> <td>100 [100]</td> <td>94.8</td> <td>91.2</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Hexaxim® [with Hep B at birth] (130)</td> <td>100 [84.5]</td> <td>100 [100]</td> <td>93.9</td> <td>94.7</td> </tr> <tr> <td>A3L21 [20]</td> <td>Hexaxim® (223)</td> <td>99.4 [92.0]</td> <td>100 [100]</td> <td>91.8</td> <td>86.7</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Infanrix hexa® (87)</td> <td>98.5 [96.9]</td> <td>100 [100]</td> <td>88.9</td> <td>87.3</td> </tr> <tr> <td>A3L22 [15]</td> <td>Hexaxim® (145)</td> <td>100 [90.4]</td> <td>100 [100]</td> <td>96.5</td> <td>91.8</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Pentaxim™ + Engerix B™ (141)</td> <td>100 [88.3]</td> <td>100 [100]</td> <td>96.2</td> <td>97.4</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>anti-D</i> antibody to diphtheria toxoid, <i>anti-FHA</i> antibody to filamentous hemagglutinin, <i>anti-PT</i> antibody to pertussis toxoid, <i>anti-T</i> antibody to tetanus toxoid, <i>Hep B</i> hepatitis B vaccination, <i>OPV</i> oral poliovirus vaccine, <i>PCV7</i> seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar™, Pevnar™)</p> <p><sup>a</sup> Assessed in the per-protocol population</p> <p><sup>b</sup> Study A3L15 was a continuation of the core primary vaccination study, and A3L21 and A3L22 were follow-up studies to A3L11 and A3L10, respectively</p>	Study	Vaccine (no. of subjects)	Seroprotection/seroconversion rate (%) <sup>a</sup> [pre-primary or pre-booster value]				Anti-D (≥0.01 IU/mL)	Anti-T (≥0.01 IU/mL)	Anti-PT (≥4-fold increase)	Anti-FHA (≥4-fold increase)	Primary series: 6, 10, and 14 weeks of age						A3L15 [5]	Hexaxim® [without Hep B at birth] (220)	97.6	100	93.6	93.1		CombAct-Hib™ + Engerix B™ Pediatric + OPV (212)	96.1	100	83.2	57.7		Hexaxim® [with Hep B at birth] (123)	95.1	100	95.1	90.0	Primary series: 2, 3, and 4 months of age						A3L10 [15]	Hexaxim® (145)	99.3	100	93.6	81.9		Pentaxim™ + Engerix B™ (141)	97.1	100	94.2	83.1	Primary series: 2, 4, and 6 months of age						A3L02 [6]	Hexaxim® (260)	100	100	91.8	93.2		Pentaxim™ + Engerix B™ Pediatrico (271)	99.6	100	92.9	90.0	A3L11 [20]	Hexaxim® (1,022)	96.4	100	97.4	98.4		Infanrix hexa® (167)	99.2	100	95.8	96.5	A3L17 [16]	Hexaxim® (132)	95.5 [82.6]					Infanrix hexa® (130)	100 [84.6]				Primary series: 2, 4, and 6 months of age – co-administered with PCV7						A3L12 [17]	Hexaxim® (189)	97.4	100	93.7	94.7		Infanrix hexa® (190)	100	100	93.7	95.2	Primary series: 2, 4, and 6 months of age – co-administered with PCV7 and Rotarix® [2 and 4 months]						A3L24 [18]	Hexaxim® (1,002)	100	100	89.6	94.7		Infanrix hexa® (338)	100	100	89.7	91.0	Hexaxim® booster at 15–18 months of age <sup>b</sup>						A3L15 [21]	Hexaxim® [without Hep B at birth] (218)	100 [93.4]	100 [100]	94.8	91.2		Hexaxim® [with Hep B at birth] (130)	100 [84.5]	100 [100]	93.9	94.7	A3L21 [20]	Hexaxim® (223)	99.4 [92.0]	100 [100]	91.8	86.7		Infanrix hexa® (87)	98.5 [96.9]	100 [100]	88.9	87.3	A3L22 [15]	Hexaxim® (145)	100 [90.4]	100 [100]	96.5	91.8		Pentaxim™ + Engerix B™ (141)	100 [88.3]	100 [100]	96.2	97.4																																					
Study	Vaccine (no. of subjects)			Seroprotection/seroconversion rate (%) <sup>a</sup> [pre-primary or pre-booster value]																																																																																																																																																																																																														
		Anti-D (≥0.01 IU/mL)	Anti-T (≥0.01 IU/mL)	Anti-PT (≥4-fold increase)	Anti-FHA (≥4-fold increase)																																																																																																																																																																																																													
Primary series: 6, 10, and 14 weeks of age																																																																																																																																																																																																																		
A3L15 [5]	Hexaxim® [without Hep B at birth] (220)	97.6	100	93.6	93.1																																																																																																																																																																																																													
	CombAct-Hib™ + Engerix B™ Pediatric + OPV (212)	96.1	100	83.2	57.7																																																																																																																																																																																																													
	Hexaxim® [with Hep B at birth] (123)	95.1	100	95.1	90.0																																																																																																																																																																																																													
Primary series: 2, 3, and 4 months of age																																																																																																																																																																																																																		
A3L10 [15]	Hexaxim® (145)	99.3	100	93.6	81.9																																																																																																																																																																																																													
	Pentaxim™ + Engerix B™ (141)	97.1	100	94.2	83.1																																																																																																																																																																																																													
Primary series: 2, 4, and 6 months of age																																																																																																																																																																																																																		
A3L02 [6]	Hexaxim® (260)	100	100	91.8	93.2																																																																																																																																																																																																													
	Pentaxim™ + Engerix B™ Pediatrico (271)	99.6	100	92.9	90.0																																																																																																																																																																																																													
A3L11 [20]	Hexaxim® (1,022)	96.4	100	97.4	98.4																																																																																																																																																																																																													
	Infanrix hexa® (167)	99.2	100	95.8	96.5																																																																																																																																																																																																													
A3L17 [16]	Hexaxim® (132)	95.5 [82.6]																																																																																																																																																																																																																
	Infanrix hexa® (130)	100 [84.6]																																																																																																																																																																																																																
Primary series: 2, 4, and 6 months of age – co-administered with PCV7																																																																																																																																																																																																																		
A3L12 [17]	Hexaxim® (189)	97.4	100	93.7	94.7																																																																																																																																																																																																													
	Infanrix hexa® (190)	100	100	93.7	95.2																																																																																																																																																																																																													
Primary series: 2, 4, and 6 months of age – co-administered with PCV7 and Rotarix® [2 and 4 months]																																																																																																																																																																																																																		
A3L24 [18]	Hexaxim® (1,002)	100	100	89.6	94.7																																																																																																																																																																																																													
	Infanrix hexa® (338)	100	100	89.7	91.0																																																																																																																																																																																																													
Hexaxim® booster at 15–18 months of age <sup>b</sup>																																																																																																																																																																																																																		
A3L15 [21]	Hexaxim® [without Hep B at birth] (218)	100 [93.4]	100 [100]	94.8	91.2																																																																																																																																																																																																													
	Hexaxim® [with Hep B at birth] (130)	100 [84.5]	100 [100]	93.9	94.7																																																																																																																																																																																																													
A3L21 [20]	Hexaxim® (223)	99.4 [92.0]	100 [100]	91.8	86.7																																																																																																																																																																																																													
	Infanrix hexa® (87)	98.5 [96.9]	100 [100]	88.9	87.3																																																																																																																																																																																																													
A3L22 [15]	Hexaxim® (145)	100 [90.4]	100 [100]	96.5	91.8																																																																																																																																																																																																													
	Pentaxim™ + Engerix B™ (141)	100 [88.3]	100 [100]	96.2	97.4																																																																																																																																																																																																													
<p><b>Synteza danych</b></p>	<p>Jakościowa</p>																																																																																																																																																																																																																	

McCormack 2013 (AMSTAR 2: krytycznie niska; podtyp IB)	
<b>Źródło finansowania</b>	Brak finansowania zewnętrznego
<b>Wnioski</b>	<p>Omawiany przegląd <i>McCormack 2013</i> dotyczy wysokoskojarzonej szczepionki 6w1: Hexacima, który w AKL Wnioskodawcy stanowi technologię alternatywną. Jakość przeglądu <i>McCormack 2013</i> została oceniona za pomocą skali AMSTAR 2 jako krytycznie niska (Tabela 3). Wnioski przedstawione przez autorów przeglądu dotyczą zatem odwrotnego kierunku, niż w ramach AKL Wnioskodawcy (m.in. Hexacima vs Infanrix hexa).</p> <p>Autorzy przeglądu <i>McCormack 2013</i> wskazali, iż odsetek pacjentów z poziomem anty-HBs <math>\geq 10</math> mIU/ml w pierwszym miesiącu po pierwotnym szczepieniu preparatem Hexaxima wynosił 91,7%-96,2% u pacjentów, którzy nie otrzymali szczepionki WZW typu B po urodzeniu oraz 96,9% i 98,4% u pacjentów, którzy otrzymali szczepionkę WZW typu B po urodzeniu w porównaniu do 99,2-99,5% pacjentów z poziomem anty-HBs <math>\geq 10</math> mIU/ml po szczepieniu preparatem Infanrix hexa. W ciągu miesiąca po 3 dawce skuteczność szczepionki Hexaxim nie była gorsza lub opisowo podobna względem skuteczności Infanrix Hexa w odniesieniu do wskaźnika seroprotekcji dla przeciwciał przeciw PV1, przeciw PV2, przeciw PV3 i anty-Hib. W badaniach oceniających szczepienie przypominające w wieku 15–18 miesięcy, wskaźniki seroprotekcji dla przeciwciał przeciw PV1, przeciw PV2, przeciw PV3 i anty-Hib w przypadku szczepionki Hexaxim i Infanrix hexa były takie same i wynosiły 100%. Ponadto skuteczność szczepionki Hexaxim nie była gorsza lub opisowo podobna względem skuteczności Infanrix Hexa w odniesieniu do wskaźnika seroprotekcji dla przeciwciał anty-D (26,5% vs. 12,1%) i anty-T (70,9 % vs 87,9 %) po pierwotnym szczepieniu. W odniesieniu do wskaźników serokonwersji dla przeciwciał anty-PT i anty-FHA w zidentyfikowanych badaniach nie wykazano różnic między preparatem Hexaxim i Infanrix hexa po szczepieniu pierwotnym.</p> <p><b>Należy podkreślić, iż autorzy przeglądu nie przeprowadzili statystycznej agregacji danych (metaanalizy), jak również obliczeń statystycznych określających poziom istotności statystycznej porównywanych schematów. Powyższe wnioskowanie jest zatem jakościową oceną pojedynczych badań.</b></p> <p>Ponadto omawiany przegląd <i>McCormack 2013</i> wskazuje, że szczepionka Hexacima nie była porównana ze szczepionkami 4w1 zawierającymi bezkomórkowy komponent krztuśca (DTaP-IPV lub DTPa-IPV), a jedynie ze szczepionkami 4w1 zawierającymi pełnokomórkowy komponent krztuśca. <b>Tym samym nie można przeprowadzić porównania szczepionki Infanrix hexa ze stosowanymi w Polsce szczepionkami 4w1, przez wspólną grupę referencyjną Hexacima.</b></p>

\*Madhi SA, Mitha I, Koen A, et al. Post-primary antibody persistence and immunogenicity/safety of an investigational DTaPIPv- Hep B-PRP-T (HexaximTM) booster vaccine compared to licensed vaccines in South Africa [abstract plus poster]. Presented at 7th Congress of the World Society for Pediatric Infectious Diseases, 16–19 Nov 2011, Melbourne.

†Ceyhan M, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine given at 2, 3, 4 months of age with a booster at 15–18 months compared to licensed vaccines in Turkish infants [abstract plus poster]. Presented at 5th Asian Congress of Pediatric Infectious Diseases, 23–26 Sep 2010, Taipei.

^Lopez P, Arguedas A, Consuelo-Miranda M, et al. Immunogenicity and safety of a primary series of a new fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine (HexaximTM) co-administered with PrevenarTM and RotarixTM in healthy children in Latin America. Presented at 15th International Congress on Infectious Diseases, 13–16 Jun 2012, Bangkok.

Tabela 2 Przegląd systematyczny – Syed 2019 [37]

Syed 2019 (AMSTAR 2: krytycznie niska; podtyp: IB)	
Kryteria włączenia	<p><b>Cel:</b> Ocena immunogenności, reaktogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki Hexacima (Hexyon) z perspektywy europejskiej – aktualizacja przeglądu systematycznego <i>McCormack 2013</i>;</p> <p><b>Populacja:</b> Brak informacji (mając na uwadze uwzględnione badania, populacja rozpatrywana w przeglądzie to zdrowe niemowlęta i dzieci poniżej 2 roku życia);</p> <p><b>Oceniane interwencja:</b> Szczepionka Hexacima stosowana w ramach w szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego (schemat 2+1, 3+1);</p> <p><b>Komparator:</b> Brak informacji (opis przeglądu prezentuje porównanie z innymi szczepionkami 6w1, w tym z ocenianą interwencją szczepionką Infanrix hexa; 5w1: Pentaxim oraz 4w1: DTwP/Hib)</p> <p><b>Rodzaj badania:</b> Brak informacji (zastosowana selekcja wskazuje na włączenia badań klinicznych z randomizacją)*</p> <p><b>Punkty końcowe:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Immunogenność;</li> <li>▪ Reaktogenność, bezpieczeństwo.</li> </ul> <p><b>Restrykcje językowe:</b> Angielski</p>
Wyszukiwanie	<p><b>Bazy medyczne:</b> <i>Embase, Pubmed (Medline)</i>, rejestry badań nieopublikowanych, bazy danych oraz inne strony internetowe pod kątem identyfikacji poszukiwanych danych; weryfikacja publikacji uwzględnionych w <i>Adis Drug Evaluation</i> opublikowanym w 2013 r.; słowa kluczowe zastosowane w strategii: Hexaxim, Hexyon, Hexacima, DTaP-IPV-HepB-Hib.</p> <p><b>Okres objęty wyszukiwaniem:</b> od 2013 do 15 lipca 2019 r.</p>
Wyniki wyszukiwania	<p>W procesie wyszukiwania zidentyfikowano 145 rekordów. Autorzy przeglądu nie sprecyzowali kryteriów włączenia, jak również ostatecznej liczby badań włączonych do omawianego przeglądu. Publikacja <i>Syed 2019</i> przedstawia wyniki następujących badań: <i>Lopez 2017</i> [14], <i>Becerra Aquino 2012</i> [8], <i>Kosalaraksa 2011</i> [18], <i>Lanata 2012</i> [11], <i>Kim 2017</i> [10], <i>Tregnanghi 2011</i> [19], <i>Martinon-Torres 2019</i> [12], <i>Prymula 2018</i> [13], <i>Vesikari 2017</i> [15], <i>Ceyhan 2017</i> [9], <i>Madhi 2011</i> [17], <i>Chhatwal 2017</i> [20], <i>Vesikari 2017</i> [16], <i>Vesikari 2018</i> [41]. Wszystkie ww. badania zostały zidentyfikowane w raporcie Wnioskodawcy.</p> <p>Spośród ww. badań do AKL Wnioskodawcy włączono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>3 RCT:</b> <i>Becerra Aquino 2012, Lanata 2012, Prymula 2018</i>, w których bezpośrednio porównywano immunogenność i bezpieczeństwo szczepionek Hexacima i Infanrix Hexa (AKL, Rozdział: 6);</li> <li>▪ <b>2 RCT:</b> <i>Ceyhan 2017, Tregnanghi 2011</i>, w których bezpośrednio porównywano Hexacima i Pentaxim (AKL, Rozdział: 8), celem przeprowadzenia analizy pośredniej ocenianej interwencji względem szczepionki 5w1 (Pentaxim) (AKL, Rozdział 8, 9).</li> </ul> <p>Pozostałe badania zostały wyłączone z przeglądu Wnioskodawcy. Badania <i>Kosalaraksa 2011, Lopez 2017, Vesikari 2017</i> zostały wyłączone z niniejszego raportu HTA z powodu nieadekwatnej interwencji: koadministracji ze szczepionką PCV7: <i>Kosalaraksa 2011</i> oraz <i>Lopez 2017</i>; schemat 2+1: <i>Vesikari 2017</i>. Badanie <i>Kim 2017</i> (RCT, w którym porównywano szczepionkę Pentaxim z Hexacima) nie zostało włączone do AKL z uwagi na nierównomierny rozkład dawek szczepionki przeciwko WZW typu B (EuvaxB) (szczegóły w AKL Wnioskodawcy, str. 180). Pozostałe badania zostały wyłączone z raportu z powodu nieadekwatnej interwencji (brak szczepionki Infanrix hexa; dotyczyły danych dla szczepionki Hexacima, np. względem szczepionki 4w1 – <i>Madhi 2011</i>).</p> <p>Wyniki skuteczności przedstawione w przeglądzie <i>Syed 2019</i> przedstawiono w poniższych tabelach.</p>



Syed 2019 (AMSTAR 2: krytycznie niska; podtyp: IB)

Wyniki analizy:  
skuteczność kliniczna

**Table 1 Post-primary seroprotection, seroconversion or vaccine response rates for Hexyon® and comparators**

Study (country)	Vaccine* (no. of subjects)	Anti-D	Anti-T	Anti-PT [VR <sup>b</sup> ]	Anti-FHA [VR <sup>b</sup> ]	Anti-IPV1	Anti-IPV2	Anti-IPV3	Anti-HB	Anti-Hib
Primary series at 2, 4, 6 months of age										
A3L24 [10] (Colombia, Costa Rica)	HEX <sup>c</sup> (935) [+HB]	100 <sup>d</sup>	100 <sup>d</sup>	89.6 [97.5 <sup>d</sup> ]	94.7 [99.8 <sup>d</sup> ]	100 <sup>d</sup>	100 <sup>d</sup>	100 <sup>d</sup>	99.7 <sup>d</sup>	94.6 <sup>d</sup>
	IFX (316) [+HB]	100	100	89.7 [98.4]	91.0 [99.4]	100	100	99.7	100	95.9
A3L11 [21] (Mexico)	HEX <sup>c</sup> (695) [-HB]	96.4	100	97.4	98.4	99.9	100	99.9	98.3	98.8
	IFX (119) [-HB]	99.2	100	95.8	96.5	100	100	100	100	99.2
A3L12 [20] (Thailand)	HEX (189) [+HB]	97.4	100	93.7	94.7	100	100	100	99.5 <sup>d</sup>	97.9 <sup>d</sup>
	IFX (190) [+HB]	100	100	93.7	95.2	100	100	100	99.5	96.3
A3L17 [19] (Peru)	HEX (132) [-HB]	95.5	NE	NE	NE	NE	NE	NE	99.2 <sup>d</sup>	100
	IFX (130) [-HB]	100	NE	NE	NE	NE	NE	NE	100	99.2
A3L31 [11] (South Korea)	HEX (132) [+HB]	100 <sup>d</sup>	99.2 <sup>d</sup>	94.6 <sup>d</sup> [98.4]	91.7 <sup>d</sup> [97.7]	100 <sup>d</sup>	100 <sup>d</sup>	100 <sup>d</sup>	97.7 <sup>d</sup>	100 <sup>d</sup>
	PEN + EUV (131) [+HB]	100	100	93.0 [98.4]	89.3 [96.2]	100	100	100	96.9	100
A3L02 [18] (Argentina)	HEX (260) [-HB]	100 <sup>d</sup>	100 <sup>d</sup>	91.8 <sup>d</sup>	93.2 <sup>d</sup>	100 <sup>d</sup>	100 <sup>d</sup>	100 <sup>d</sup>	99.2 <sup>d</sup>	94.6 <sup>d</sup>
	PEN + ENG (271) [-HB]	99.6	100	92.9	90.0	100	100	100	100	97.4
A3L39 [7] (Spain)	HEX-PEN-HEX (236) [+HB]	100	100	89.7 [99.5]	95.5 [100]	100	99.5	100	99.1	100
Primary series at 2, 3, 4 months of age										
A3L39 [8] (Germany, Czech Republic)	HEX (237) [-HB]	100	100	90.4 [98.3 <sup>d</sup> ]	89.2 [99.1 <sup>d</sup> ]	100	100	100	95.7 <sup>d</sup>	91.1 <sup>d</sup>
	IFX (239) [-HB]	100	100	90.9 [97.8]	76.4 [94.8]	100	100	100	98.7	86.3
HXM01C [12] (Finland)	HEX + MenC (162) [-HB]	100	100	88.3 [98.7]	89.6 [99.4]	100	100	100	97.5 <sup>d</sup>	98.1
	HEX (160) [-HB]	99.4	100	88.3 [100]	91.5 [100]	98.7	100	99.3	96.1	94.3
A3L10 [9] (Turkey)	HEX (145) [-HB]	99.3	100	93.6	81.9	97.7	94.7	97.4	94.0 <sup>d</sup>	90.7
	PEN + ENG (141) [-HB]	97.1	100	94.2	83.1	97.9	94.0	100	96.1	97.8
Primary series at 6, 10, 14 weeks of age										
A3L15 [17] (South Africa)	HEX (220) [-HB]	97.6 <sup>d</sup>	100 <sup>d</sup>	93.6	93.1	100 <sup>d</sup>	98.5 <sup>d</sup>	100 <sup>d</sup>	95.7 <sup>d</sup>	95.4 <sup>d</sup>
	CMB + ENG + OPV (212) [-HB]	96.1	100	83.2	57.7	93.0	100	98.3	95.4	100
	HEX (123) [+HB]	95.1	100	95.1	90.0	99.0	98.2	100	99.0	97.5
A3L33 [13] (India)	HEX (156) [+HB, +OPV]	99.3	100	NE [93.8]	NE [99.3]	100	100	100	100	100
Primary series at 3, 5 months of age										
A3L38 [14] (Sweden, Finland)	HEX (249) [-HB]	99.6	100	NE [98.4]	NE [99.6]	90.8	95.0	96.7	97.2	71.5
	IFX (248) [-HB]	99.6	100	NE [99.2]	NE [98.3]	95.4	96.6	98.3	98.4	57.9

+HB/-HB, with/without HB vaccine at birth, AbC antibody concentration, CMB CombAct-Hib®, D diphtheria, ENG Engerix B® Pediatrico, EUV Euvax B®, FHA filamentous haemagglutinin, HB hepatitis B, HEX Hexyon®, Hib H. influenzae type b, IFX Infanrix hexa®, IPV inactivated polio virus, LLOQ lower limit of quantification, MenC meningococcal serogroup C conjugate vaccine, NE not evaluated, OPV oral polio vaccine, PCV pneumococcal conjugate vaccine, PEN Pentaxim®, PT pertussis, T tetanus, VR vaccine response

\*Concomitantly administered with PCV 7 (A3L24, A3L12), PCV 13 (A3L39, HXM01C, A3L38) and rotavirus vaccine (A3L24, A3L39, HXM01C)

<sup>b</sup>In A3L24, post-primary AbC ≥ LLOQ or ≥ prevaccination levels in initially seronegative or seropositive subjects, respectively. In all other studies, post-primary AbC ≥ 4 × LLOQ or ≥ prevaccination levels in subjects with prevaccination levels < 4 × LLOQ or ≥ 4 × LLOQ, respectively

<sup>c</sup>Subjects were randomized to 1 of 3 batches [batch to batch equivalence criteria met (primary objective)]; data reported are for pooled batches

<sup>d</sup>Noninferior to comparator vaccine

A3L24: Lopez 2017 [22]; A3L11: Becerra Aquino 2012 [4]; A3L12: Kosalaraksa 2011 [20]; A3L17: Lanata 2012 [21]; A3L31: Kim 2017 [19]; A3L02: Tregnanghi 2011 [38]; A3L39: Martinon-Torres 2019 [27]; A3L39: Prymula 2018 [32]; HXM01C: Vesikari 2017 [40]; A3L10: Ceyhan 2017 [5]; A3L15: Madhi 2011 [26]; A3L33: Chhatwal 2017 [8]; A3L38: Vesikari 2017 [42]

**Syed 2019 (AMSTAR 2: krytycznie niska; podtyp: IB)**

**Table 2 Pre-booster seroprotection or seroconversion rates for Hexyon® and comparators**

Booster study (primary study)	Vaccine (no. of subjects)	Anti-D	Anti-T	Anti-IPV1	Anti-IPV2	Anti-IPV3	Anti-HB	Anti-Hib
Primary series at 2, 4, 6 months of age and booster at 12–24 months of age								
A3L27 [10] (A3L24)	HEX (396) [+HB]	97.9	100	98.8	99.4	95.9	97.5	73.4
	IFX (260) [+HB]	95.7	100	98.6	100	99.1	99.2	76.4
A3L21 [21] (A3L11)	HEX (177) [+HB]	92.0	100	100	100	96.5	89.8	86.9
	IFX (65) [+HB]	96.9	100	100	100	98.5	95.4	92.3
Primary series at 2, 3, 4 months of age and booster at 11–18 months of age								
A3L40 [8] (A3L39)	HEX (225) [-HB]	98.5	100	83.7	83.3	91.3	86.0	72.0
	IFX (218) [-HB]	99.5	100	93.6	90.7	93.5	97.2	57.7
HXM01C [6]	HEX + MenC (87) [-HB]	98.0	100	80.8	64.9	82.0	90.1	86.8
	HEX (91) [-HB]	99.3	100	84.7	76.0	82.0	90.1	77.3
A3L22 [9]	HEX (145) [-HB]	90.4	100	98.9	100	85.2	80.7	85.0
	PEN + ENG (141) [-HB]	88.3	100	98.8	97.7	96.3	99.0	83.3
Primary series at 6, 10 and 14 weeks of age and booster at 15–18 months of age								
A3L15 [23]	HEX (-HB) (204)	93.4	100	97.4	98.4	98.4	78.9	81.4
	CMB + ENG + OPV (-HB) (202)	86.1	100	94.2	99.5	97.9	92.0	92.5
	HEX (+HB) (116)	84.5	100	96.4	98.2	99.1	94.7	75.9
Primary series at 3, 5 months of age and booster at 11–12 months of age								
A3L38 [14] (A3L38)	HEX (249) [-HB]	98.3	100	62.9	60.7	66.1	87.6	50.6
	IFX (248) [-HB]	97.5	100	76.7	72.7	76.2	97.5	40.8

+HB/-HB, with/without HB vaccine at birth, AbC, antibody concentration, CMB CombAct-Hib®, D diphtheria, ENG Engerix B® Pediatrico, FHA filamentous haemagglutinin, HB hepatitis B, HEX Hexyon®, Hib H. influenzae type b, IFX Infanrix hexa®, IPV inactivated polio virus, LLOQ lower limit of quantification, MenACWY meningococcal serogroup ACWY conjugate vaccine, MenC meningococcal serogroup C conjugate vaccine, NE not evaluated, OPV oral polio vaccine, PEN Pentaxim®, PT pertussis, T tetanus, VR vaccine response

a Coadministered with PCV 7 (A3L27), PCV 13 (A3L40, A3L38) or measles, mumps, rubella and varicella (A3L15) vaccines; b In A3L27, post-booster AbC ≥ LLOQ or ≥ prevaccination levels in initially seronegative or seropositive subjects, respectively. In all other studies, post-booster AbC ≥ 4 × LLOQ or ≥ prevaccination levels in subjects with prevaccination levels < 4 × LLOQ or ≥ 4 × LLOQ, respectively; c HEX was noninferior to IFX for anti-D ≥ 0.1 IU/mL (100 vs. 99.2%), anti-T ≥ 0.1 IU/mL (100 vs. 100%) and anti-Hib ≥ 1 µg/mL (93.5 vs. 85.2%) d Noninferior to IFX

**A3L27:** Lopez 2017 [22]; **A3L21:** Becerra Aquino 2012 [4]; **A3L40:** Prymula 2018 [32]; **HXM01C:** Vesikari 2018 [41]; **A3L22:** Ceyhan 2017 [5]; **A3L15:** Madhi 2011 [26]; **A3L38:** Vesikari 2017 [42]

**Table 3 Post-booster seroprotection, seroconversion and vaccine response rates for Hexyon® and comparators**

Booster study (primary study)	Vaccine (primary → booster) (no. of subjects)	Anti-D	Anti-T	Anti-PT [VR <sup>a</sup> ]	Anti-FHA [VR]	Anti-IPV1	Anti-IPV2	Anti-IPV3	Anti-HB	Anti-Hib
Booster at 12–24 months of age following primary series at 2, 4, 6 months of age										
A3L27 [10] (A3L24)	HEX → HEX (396)	100	100	92.9 [98.7]	87.5 [96.4]	100	100	100	99.7	99.7
	HEX → IFX (393)	100	100	93.9 [97.6]	88.8 [97.6]	100	100	100	99.5	100
	IFX → HEX (260)	100	100	92.9 [97.2]	93.3 [98.8]	100	100	100	100	100
A3L21 [21] (A3L11)	HEX → HEX (177)	99.4	100	91.8	86.7	100	100	100	99.4	100
	IFX → HEX (65)	98.5	100	88.9	87.3	100	100	100	100	100
Booster at 11–18 months of age following primary series at 2, 3, 4 months of age										
A3L40 [8] (A3L39)	HEX → HEX (225)	100	100	78.8	60.4	99.5	100	100	99.6	100
	IFX → IFX (218)	100	100	79.6	80.7	100	100	100	100	99.5
HXM01C [6] (HXM01C)	HEX ± MenC → HEX + Men-ACWY (87)	100	100	83.5 [98.8]	96.5 [100]	98.9	100	100	98.9	100
	HEX ± MenC → HEX (91)	100	100	88.4 [98.8]	92.1 [100]	98.9	100	100	98.9	100
A3L22 [9] (A3L10)	HEX → HEX (145)	100	100	96.5	91.8	100	100	100	97.3	100
	PEN + ENG → HEX (141)	100	100	96.2	97.4	100	100	100	98.6	100
Booster at 15–18 months of age following primary series at 6, 10 and 14 weeks of age										
A3L15 [23] (A3L15)	HEX (-HB) → HEX (204)	100	100	94.8	91.2	100	100	100	98.5	100
	CMB + ENG + OPV (-HB) → CMB + OPV (202)	100	100	83.5	96.5	97.4	100	98.9	NE	100
	HEX (+HB) → HEX (116)	100	100	93.9	94.7	100	100	100	100	100
Booster at 11–12 months of age following primary series at 3, 5 months of age										
A3L38 <sup>b</sup> [14] (A3L38)	HEX → HEX (249)	100	100	94.0 [98.0 <sup>d</sup> ]	96.6 [100 <sup>d</sup> ]	100 <sup>d</sup>	100 <sup>d</sup>	99.6 <sup>d</sup>	96.4 <sup>d</sup>	99.6
	IFX → IFX (249)	99.6	100	99.2 [99.6]	95.8 [99.6]	100	100	99.6	99.6	98.8

**Synteza danych**

Jakościowa

**Źródło finansowania**

Brak

**Wnioski**

Omawiany przegląd Syed 2019 dotyczy wysokoskojarzonej szczepionki 6w1: Hexacima, który w AKL Wnioskodawcy stanowi technologię alternatywną. Jakość przeglądu Syed 2019 została oceniona za pomocą skali AMSTAR 2 jako krytycznie niska (Tabela 3). Wnioski przedstawione przez autorów przeglądu dotyczą zatem odwrotnego kierunku, niż w ramach AKL Wnioskodawcy (m.in. Hexacima vs Infanrix hexa).

Zdaniem autora publikacji, po 3-dawkowej serii szczepień pierwotnych skuteczność szczepionki Hexacima nie była gorsza od skuteczności Infanrix Hexa w odniesieniu do odsetka seroprotekcji lub odsetka odpowiedzi na szczepionkę względem wszystkich składowych antygenów (anty-PT, anty-FHA, anty-Hib, anty-HB) oraz pod względem odsetka seroprotekcji dla anty-D. Po 2-dawkowej serii szczepień pierwotnych wyniki szczepionki Hexacima nie były gorsze od wyników szczepionki Infanrix Hexa pod względem wskaźników seroprotekcji lub odpowiedzi na szczepionkę mierzonych ilością przeciwciał anty-D, anty-T, anty-PT, anty-FHA, anty-IPV3, anty-HB i anty-Hib. Natomiast nie zostały spełnione kryteria równoważności dla wskaźnika przeciwciał dwóch typów wirusa polio (anty-IPV1 i anty-IPV2). Zastosowanie dawki przypominającej szczepionki Hexacima wiązało się z wysokim odsetkiem seroprotekcji, serokonwersji i odpowiedzi na szczepionkę, niezależnie od tego czy w podstawowym szczepieniu zastosowano Hexacima, czy Infanrix Hexa, a zatem obie szczepionki mogą być stosowane zamiennie w ramach dawki przypominającej.

**Syed 2019 (AMSTAR 2: krytycznie niska; podtyp: IB)**

Należy podkreślić, iż autorzy przeglądu nie przeprowadzili statystycznej agregacji danych (metaanalizy), jak również obliczeń statystycznych określających poziom istotności statystycznej porównywanych schematów. Powyższe wnioskowanie jest zatem jakościową oceną pojedynczych badań. Ponadto omawiany przegląd *Syed 2019* wskazuje, że szczepionka Hexacima nie była porównana ze szczepionkami 4w1 zawierającymi bezkomórkowy komponent krztuśca (DTaP-IPV lub DTPa-IPV), a jedynie ze szczepionkami 4w1 zawierającymi pełnokomórkowy komponent krztuśca (DTwP). **Tym samym nie można przeprowadzić porównania szczepionki Infanrix hexa ze stosowanymi w Polsce szczepionkami 4w1, przez wspólną grupę referencyjną Hexacima.**

Wnioskowanie przedstawione w publikacji *Syed 2019* jest zgodne z wynikami przeglądu Wnioskodawcy, w którym stwierdza się, że 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.

Tabela 3 Skala AMSTAR 2 (*McCormack 2013* [28] oraz *Syed 2019* [37])

Domeny	<i>McCormack 2013</i>	<i>Syed 2019</i>
1. Czy pytanie badawcze i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty schemat PICO?	TAK	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?	NIE	NIE
3. Czy autorzy przeglądu przedstawili kryteria włączenia rodzaju badań?	NIE	NIE
4. Czy autorzy przeglądu przeprowadzili kompleksową strategię wyszukiwania?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK
5. Czy autorzy przeglądu przeprowadzili selekcję badań dwuetapowo (wykonana przez przynajmniej 2 osoby)?	NIE	NIE
6. Czy autorzy przeglądu przeprowadzili ekstrakcję danych dwuetapowo (wykonana przez przynajmniej 2 osoby)?	NIE	NIE
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych wraz z powodami ich wykluczenia?	NIE	NIE
8. Czy autorzy przeglądu szczegółowo opisali badania włączone do przeglądu?	CZĘŚCIOWO TAK	CZĘŚCIOWO TAK
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę do oceny ryzyka wystąpienia błędu systematycznego we wszystkich włączonych do przeglądu badaniach?	NIE	NIE
10. Czy autorzy raportowali źródła finansowania badań włączonych do opracowania?	NIE	NIE
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę to czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednie metody statystyczne do połączenia wyników?	NIE DOTYCZY*	NIE DOTYCZY*



Domeny	McCormack 2013	Syed 2019
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*
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego z badań włączonych do przeglądu na etapie formułowania wniosków/dyskusji?	NIE	NIE
14. Czy autorzy dyskusji wyjaśnili i przedyskutowali heterogeniczność zaobserwowaną w wynikach przeglądu?	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*
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili źródło konfliktu interesów, włącznie z finansowaniem?	TAK	TAK
<b>Jakość przeglądu systematycznego</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>	<b>KRYTYCZNIE NISKA</b>

■ Kolorem czerwonym zaznaczono domeny krytyczne; \* przegląd nie zawierał metaanalizy

## 1.2. Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. Health Technology Assessment). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Avdicova 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. *Vaccine*. 2015 May 28;33(23):2727-33.
3. 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. *Eur J Pediatr*. 2002 Nov;161(11):581-7.
4. Becerra Aquino AG, Brito MG, Doniz CE, Herrera JF, Macias M, Zambrano B, et al. 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.
5. Ceyhan M, Yildirim İ, Tezer H, Devrim İ, Feroldi E. A fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Turkish infants and toddlers. *Turk J Med Sci*. 2017 Aug 23;47(4):1247-1256.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Hexacima: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hexacima-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hexacima-epar-product-information_pl.pdf)
7. 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>
8. Chhatwal J, Lalwani S, Vidor E. Immunogenicity and safety of a liquid hexavalent vaccine in Indian infants. *Indian pediatrics* 2017, 54: 15-20.
9. 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 Marseglia, 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):145.
10. 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. *Vaccine*. 2019. 37(2):280-288.
11. Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR, Ferrera G, Maida 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. *Clin Vaccine Immunol*. 2010 Jun;17(6):1017-26.
12. Floreani A, Baldo V, Cristofolletti M, et al. Long-term persistence of anti-HBs after vaccination against HBV: an 18 year experience in health care workers. *Vaccine*. 2004;22(5-6):607-10
13. 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. *Scand J Infect Dis*. 2004;36(8):585-92.
14. [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/122/AWA/OT\\_4330\\_12\\_2020\\_Hexacima\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/122/AWA/OT_4330_12_2020_Hexacima_BIP.pdf)
15. Jorgensen P, Poethko-Muller C, Hellenbrand W, et al. Low hepatitis B immunogenicity of a hexavalent vaccine widely used in Germany: results of the German Health Survey for Children and Adolescents, 2003–2006. *Epidemiol Infect*. 2010;138(11):1621–9.
16. 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.
17. 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 (Infanrix-hexa®) and MMRV (ProQuad®) at 18 months of age. *Vaccine*. 2018 Oct 29;36(45):6688-6694.
18. 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 andomize type b vaccines administered at 3, 5 and 11-12 months of age. Hum Vaccin. 2009 Jan-Feb;5(1):18-25.
19. Kim YK, Vidor E, Kim HM, Shin SM, Lee KY, Cha SH, et al. 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. Vaccine. 2017 Jul 13;35(32):4022-4028.
  20. 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. Int J Infect Dis. 2011 Apr;15(4):e249-56.
  21. 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.
  22. 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. Pediatr Infect Dis J 2017, 36: e272-e282.
  23. Macias M, Lanata CF, Zambrano B, et al. Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent DTaPIPv-Hep B-PRP-T vaccine at two, four and six months of age compared with licensed vaccines in Latin America. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(8):e126-32.
  24. 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 15-18 months of age in healthy South African infants. Pediatr Infect Dis J 2013, 32: 889-897.
  25. 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. Hum Vaccin Immunother. 2019;15(3):658-668.
  26. 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. Pediatr Infect Dis J. 2011 Apr;30(4):e68-74.
  27. Martínón-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. Pediatr Infect Dis J. 2019 Mar;38(3):317-322.
  28. McCormack PL. DTaP-IPV-Hep B-Hib vaccine (Hexaxim(R)): a review of its use in primary and booster vaccination. Paediatr Drugs 2013, 15: 59-70.
  29. Nolan T, Hogg G, Darcy M-A, A combined liquid Hib (PRP-OMPC), hepatitis B, diphtheria, tetanus and wholecell pertussis vaccine: controlled studies of immunogenicity and reactogenicity, Vaccine 19 (2001) 2127-2137.
  30. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.
  31. Pediatriczny Zespół Ekspertów ds. Programu Szczepień Ochronnych przy Ministrze Zdrowia (ZPEPSO) 2018r. Ochronnych Wprowadzenie szczepionek wysoko skojarzonych 5- lub 6-walentnych, lub szczepionek DTaP do obowiązkowego Programu Szczepień (PSO). Analiza przypadków/Pediatrics. 2/2018 <http://www.owptp.pl/wp-content/uploads/2018/07/Propozycja-ZPEPSO.pdf>.
  32. 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.
  33. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2020 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.
  34. Silfverdal SA, Icardi G, Vesikari T, 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 2, 4, and 11-12 months. Vaccine. 2016 Jul 19;34(33):3810-6.
  35. Ślusarczyk J, Stryjewska I. Sześciowalentna pediatriczna szczepionka skojarzona Infanrix hexa – 10 lat stosowania w Polsce. Zakażenia, 1/2014; 1-14.
  36. Stanowisko Zarządu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii z dnia 10 marca 2017 roku w sprawie stosowania szczepionki Tetraxim w szczepieniu podstawowym przeciwko krztuścowi u dzieci po 3. roku życia. <https://ptwakc.org.pl/wytyczne-i-stanowiska/stanowisko-zarzadu-polskiego-towarzystwa-wakcynologii-z-dnia-10->

marca-2017-roku-w-sprawie-stosowania-szczepionki-tetraxim-w-szczepieniu-podstawowym-przeciwko-krztuscowi-u-dzieci-po-3-roku-zycia/

37. Syed, Y. Y. DTaP-IPV-HepB-Hib Vaccine (Hexyon®): An Updated Review of its Use in Primary and Booster Vaccination. *Pediatric Drugs*. 2019. 21(5):397-408; Correction: *Paediatr Drugs*. 2019. 21(6):501.
38. 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.\
39. 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.).
40. Vesikari T, Borrow R, Da Costa X, Richard P, Eymin 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. *Vaccine* 2017, 35: 452-458.
41. Vesikari T, Borrow R, Da Costa X, Thomas S, Eymin C, Boisnard 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. *Vaccine*. 2018 Dec 18;36(52):8019-8027.
42. Vesikari T, Silfverdal 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. *Pediatr Infect Dis J* 2017, 36: 87-93.
43. Virta, M., Soininen, A., Patel, D. M., Petit, C., Tabar, C. and Lyabis, O. Persistence of Hepatitis B Immune Memory Until 6 Years of Age Following Hexavalent DTaP-IPV-HB-PRP~T Vaccination in a 3-, 5- and 11- to 12-month Schedule and Response to a Subsequent Hepatitis B Challenge Vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2021. 40(1):e28-e30.
44. 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. *Hum Vaccin Immunother*. 2012 Jun;8(6):743-8.

