



Hexacima® - szczepionka skojarzona
przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi,
wirusowemu zapaleniu wątroby typu B,
poliomyelitis i *Haemophilus Influenzae*
typu b

Aneks odpowiedzi na minimalne wymagania

Warszawa, 2020

Autorzy

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel/ fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Sanofi Pasteur Sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	3
1 Komentarze do uwag zawartych w piśmie nr OT.4330.12.2020.OZ.3 z dnia 10.07.2020 r. ...	4
2 Przetargi dla szczepionki 4w1	9
3 Zestawienie wyników z drowotnych wynikających z zastosowania szczepionki Hexacima oraz komparatorów	13
3.1 Analiza skuteczności	13
3.1.1 Hexacima vs szczepionka trzyskładnikowa	13
3.1.2 Szczepionka Hexacima vs pięciokładnikowa	15
3.2 Analiza bezpieczeństwa	16
3.2.1 Hexacima vs szczepionka trzyskładnikowa	16
3.2.2 Szczepionka Hexacima vs pięciokładnikowa	17
3.3 Podsumowanie i wnioski.....	18
<hr/>	
Spis tabel	20
Bibliografia	21

Wykaz skrótów i akronimów

3w1	szczepionka skojarzona trzyskładnikowa
5w1	szczepionka skojarzona pięcioskładnikowa
6w1	szczepionka skojarzona sześćoskładnikowa
DTPw	blonica (ang. <i>diphtheria</i>), tężec (ang. <i>tetanus</i>), krztusiec pełnokomórkowy (ang. <i>whole-cell pertussis</i>)
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> typ b
IPV	poliomyelitis (ang. <i>inactivated polio vaccine</i>)
PSO	Program Szczepień Ochronnych
WZW B	wirusowe zapalenie wątroby typu B

1 Komentarze do uwag zawartych w piśmie nr OT.4330.12.2020.OZ.3 z dnia 10.07.2020 r.

Tab. 1. Komentarze do uwag zawartych w piśmie nr OT.4330.12.2020.OZ.3 z dnia 10.07.2020 r.

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi
<p>I. W ramach wszystkich analiz: Przeгляд 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).</p> <p>Wyjaśnienie: Dla prawidłowości przeprowadzania procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, niezależnie od tego czy są finansowane ze środków publicznych, czy też są dostępne i stanowią praktykę kliniczną, ale świadczenia refundowane ich nie obejmują. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. precyzują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być właśnie istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.</p> <p>Zgodnie z Komunikatem Ministerstwa Zdrowia w sprawie realizacji Programu Szczepień Ochronnych u dzieci do 2. roku życia, które mają wskazania do szczepienia szczepionką z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP) z dnia 16.08.2016 r. szczepionka DTaP nie jest obecnie stosowana w ramach PSO z uwagi na brak jej dostępności (co potwierdzają zamówienia publiczne prowadzone przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia) i z tego względu nie ma podstaw aby stanowiła komparator dla produktu Hexacima. Jednakże zgodnie z zamówieniem publicznym nr ZPP-05/20 prowadzonym przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministrze Zdrowia (data ogłoszenia 2019-08-14) refundowana u dzieci z przeciwwskazaniem do zastosowania szczepionki DTP, oprócz szczepionek 5 w 1, jest również szczepionka 4 w 1 (DTaP-IPV), która powinna zostać uwzględniona jako komparator w analizach.</p>	<p>Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie tzw. minimalnych wymagań (stanowiącym obowiązujące prawo) przegląd systematyczny powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną [Rozporządzenie MZ 2012]. W świetle powyższego fragmentu nie widzimy podstaw do zgłoszenia zastrzeżeń do raportu na etapie sprawdzenia tzw. minimalnych wymagań, gdyż uwzględnienie szczepionki 3w1 sprawia, że raport spełnia wymogi sformułowane w ww. rozporządzeniu (dot. takich właśnie wymagań).</p> <p>Dodatkowo pragniemy nadmienić, że polskie wytyczne oceny technologii medycznych sugerują (i warto zauważyć, że wytyczne te nie stanowią obowiązującego prawa), aby przy wyborze komparatorów rozpatrzyć wszystkie potencjalne technologie stosowane w danym wskazaniu, przy czym wskazują, że uwzględnić należy szczególnie te, które są finansowane ze środków publicznych w Polsce [AOTMiT 2016]. Tym samym podejście zastosowane w raporcie także nie stoi w sprzeczności z rekomendacjami zawartymi w wytycznych.</p> <p>Wreszcie warto nadmienić, że raport HTA przygotowywany jest, aby wspomóc decyzję decydenta publicznego, który dysponuje publicznymi środkami. Dlatego za uzasadnione wydaje nam się kierowanie się także kryterium refundacji przy doborze komparatora.</p> <p>Obecnie w populacji objętej niniejszym wnioskiem opcją finansowaną ze środków publicznych są szczepionki uwzględnione w aktualnym Programie Szczepień Ochronnych (PSO) i z tymi technologiami przeprowadzono porównania w ramach niniejszego wniosku refundacyjnego. Szczepionki z podstawowego schematu szczepień (DTPw + Hib + IPV + WZW B) zostały wybrane jako główny komparator, [REDACTED]</p>

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi
<p>[redacted] należy przyjąć szczepionkę Infanrix Hexa jako komparator i uwzględnić w pozostałych analizach.</p>	<p>[redacted]</p> <p>Szczepionka Infanrix Hexa nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych, a wniosek o refundację dla tej szczepionki jest zawieszony od lipca 2019 r. (co podkreślono także w samym piśmie AOTMiT). Z wymienionych przyczyn szczepionka Infanrix Hexa nie została uwzględniona jako jeden z komparatorów.</p> <p>[redacted]</p> <p>Jeśli natomiast chodzi o uwzględnienie szczepionki DTaP w przeglądzie systematycznym, to chcielibyśmy rozdzielić kwestię doboru komparatora i doboru dowodów naukowych pozwalających na jak najbardziej wiarygodne porównanie się z komparatorem. Przegląd systematyczny był ukierunkowany na odnalezienie wszystkich dowodów naukowych, które umożliwiłyby porównanie szczepionki Hexacima z dowolną szczepionką DTP. Zastosowano możliwie szerokie podejście, aby przedstawić najbardziej pełny obraz skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki Hexacima w kontekście stosowanych w Polsce i na świecie technologii. W tym celu zdecydowano się uwzględnić porównanie ze szczepionką 3w1 DTaP i dodatkowo uzupełnić to porównanie o opublikowane dowody dotyczące porównania szczepionek DTaP i DTwP. Taka strategia została podyktowana również faktem, że brak jest w zasadzie jakichkolwiek badań dla obecnie stosowanego preparatu w Polsce (co dodatkowo pokazuje korzyści z ew. zastąpienia dzisiaj stosowanych szczepionek, tzn. odejścia od niesatysfakcjonująco przebadanego produktu). Tym samym porównanie z rzeczywiście stosowaną interwencją nie byłoby możliwe w analizie klinicznej. Należało je zatem możliwie najlepiej przybliżyć, co zrealizowano w tak skonstruowanej strategii analizy klinicznej.</p> <p>Odnośnie do szczepionki DTAP-IPV, wybór komparatorów, tj. określenie aktualnej praktyki medycznej, [redacted], obecnie do szczepień dzieci we wnioskowanej populacji tj. dzieci od ukończenia 2. miesiąca życia do 18. miesiąca życia, stosowane są szczepionki</p>

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi
	<p>ze standardowego schematu PSO tj. DTPw + IPV+ Hib + WZW B, a w przypadku dzieci z grup ryzyka [redacted] podawana jest szczepionka 5w1. Dodatkowo rodzice mogą wybrać szczepionkę 5w1 lub 6w1 (DTPa-IPV-HBV-Hib) dostępną na rynku prywatnym. W przypadku dzieci po ukończeniu 3. roku życia (których nie obejmuje wnioskowana populacja), u których nie można już stosować szczepionki DTPw ani szczepionek 5w1 lub 6w1 i których do tej pory nie zaszczepiono przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi zgodnie z harmonogramem szczepień, konieczne jest uzupełnienie szczepień przeciwko tym chorobom. Zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Wakcynologii z 2017 r. szczepionka DTPa-IPV (Tetraxim) 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 DTPw) [PTW 2017]. Z analizy zamówień publicznych Ministerstwa Zdrowia wynika, że szczepionka 4w1 jest głównie finansowana w celu realizacji szczepień wśród dzieci w 6. roku życia (por. rozdz. 2.). Jedynie dwa przetargi o numerze ZZP-05/20 (na rok 2020, w ilości 200 000 dawek) oraz ZZP-11/17 (na rok 2017) dotyczyły innej populacji. Przywołane fakty wskazują, że szczepionka 4w1 nie jest standardową praktyką medyczną w docelowej populacji, tj. dzieci od 2. do 18. miesiąca życia, a zatem szczepionka DTAP-IPV nie stanowi komparatora dla szczepionki Hexacima.</p>
<p>II. W ramach analizy ekonomicznej: Analiza podstawowa nie zawiera zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: W ramach analizy ekonomicznej nie przedstawiono zestawienia wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania szczepionki Hexacima oraz komparatorów. Ponadto nie skomentowano różnic w efektywności porównywanych technologii medycznych, na które wskazuje analiza kliniczna. W ramach analizy</p>	<p>Uwaga została uwzględniona: por. rozdz. 3. niniejszego dokumentu. Ponieważ analiza ekonomiczna nie wymagała w naszym mniemaniu innych zmian, uzupełnienie umieszczono w niniejszym dokumencie, bez aktualizowania poprzednio załączonej wersji.</p>

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi
<p>ekonomicznej należałoby przedstawić argumentację dla przyjętej techniki analitycznej w odniesieniu do każdego z komparatorów.</p>	
<p>III. Analiza Wpływu na Budżet</p> <p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lub decyzję o podwyższeniu ceny (§ 6 ust. 1 pkt 5 Rozporządzenia). Tym samym nie spełniony jest również § 6 ust. 1 pkt 6 Rozporządzenia.</p> <p>Wyjaśnienie:</p> <p>[Redacted]</p> <p>[Redacted]</p>	<p>Uwaga została uwzględniona.</p> <p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>
<p>[Redacted]</p>	<p>[Redacted]</p>

Uwaga Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Komentarz do uwagi
[REDACTED]	[REDACTED]

3w1 – szczepionka skojarzona trzyskładnikowa; 5w1 – szczepionka skojarzona pięcioskładnikowa; 6w1 – szczepionka skojarzona sześćskładnikowa; DTaP – błonica (ang. *diphtheria*), tężec (ang. *tetanus*), krztusiec bezkomórkowy (ang. *acellular pertussis*); DTPw – błonica (ang. *diphtheria*), tężec (ang. *tetanus*), krztusiec pełnokomórkowy (ang. *whole-cell pertussis*); Hib – *Haemophilus influenzae* typ b; HTA – ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*); IPV – poliomyelitis (ang. *inactivated polio vaccine*); PSO – Program Szczepień Ochronnych; WZW B – wirusowe zapalenie wątroby typu B.

2 Przetargi dla szczepionki 4w1

W Tab. 2. przedstawiono historię zamówień publicznych zorganizowanych przez Ministerstwo Zdrowia dla szczepionki 4w1 (DTaP-IPV) w latach 2017¹-2020. Jak wynika z analizy, przetargi dla tej szczepionki były ogłoszone w znacznej większości w celu zakupu szczepionek dla przeprowadzenia szczepień dzieci ściśle w 6. roku życia (przetargi: ZP-201/17, ZP-24/18, ZP-07/19, ZP-127/20). Jedynie dwa przetargi na przestrzeni lat 2017-2020 dotyczyły innej populacji:

- ZP-11/17 – zakup 19 000 tysięcy dawek szczepionki DTap-IPV, bez podania populacji do stosowania,
- ZP-05/20 – zakup 200 000 tysięcy dawek szczepionki DTAP-IPV do stosowania u dzieci **do 6.** roku życia.

Informacja z przetargu ZP-05/20, że szczepionka jest zakupiona w celu zaszczepienia dzieci do 6. roku życia, nie jest równoznaczna ze stwierdzeniem, że szczepionka ta będzie zastosowana we wnioskowanej populacji, tj. dzieci od ukończenia 2. miesiąca życia do 18. miesiąca życia. Co więcej, zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Wakcynologicznego, szczepionka 4w1 nie jest przeznaczona do realizacji podstawowego schematu szczepień, a jedynie w celu uzupełnienia szczepień wśród dzieci, które z racji wieku nie mogą już dostać szczepionki DTPw, 5w1 czy 6w1, a nie zostały zaszczepione przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi zgodnie z harmonogramem [PTW 2017].

Warto również zauważyć, że liczba zakupionych dawek szczepionki 4w1, która dotyczy innej populacji niż szczepienie dzieci w 6. roku życia, jest bardzo mała w stosunku do liczby przetargów dla szczepionki DTPw, w 2019 r. zakupiono sumarycznie 550 000 dawek szczepionki DTPw, podczas gdy w tym samym roku nie zakupiono ani jednej szczepionki 4w1 z przeznaczeniem dla dzieci poniżej 6. roku życia (jedyne przetarg dla szczepionki 4w1 z 2019 r. – ZP-07/19 dotyczył dzieci w 6. roku życia). Nie ma możliwości porównania przetargów na rok 2020, gdyż obecnie dla szczepionki DTPw, Ministerstwo Zdrowia ogłosiło przetargi z datą realizacji do września 2020 (w liczbie 400 000 dawek).

¹ W 2017 r. przeprowadzono również przetargi o numerach referencyjnych: ZP-132/17, ZP-22/17 oraz ZP-94/17 na zakup szczepionki DTap dla dzieci w 6. roku życia.

Tab. 2. Analiza zamówień publicznych dla szczepionki 4w1.

Szczepionka	Opis	Numer referencyjny	Liczba dawek	Uwagi
DTAP-IPV	Szczepionka skojarzona (DTAP-IPV) p/błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio (IPV) (bezkomórkowa, złożona) z wysoką zawartością toksoidu krztuścowego nie mniej niż 25µG do szczepień dla dzieci do 6. r.ż.	ZZP-05/20	100 000	Do 29.05.2020 r. Ogłoszenie o udzieleniu zamówienia.
			100 000	Do 31.08.2020 r. Ogłoszenie o udzieleniu zamówienia.
DTaP-IPV	Szczepionki skojarzona (DTaP-IPV) p/błonicy, tężcowi i krztuścowi i polio (IPV) (bezkomórkowa, złożona) z wysoką zawartością toksoidu krztuścowego nie mniej niż 25 µg - do szczepień dla dzieci w 6. r.ż.	ZZP-127/20	92 500	Do 15.12.2020 r. Ogłoszenie o zamówieniu*.
4w1	Szczepionka równoważna p/błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, złożona) i inaktywowanego wirusa polio (IPV) z zawartością toksoidu krztuścowego (TP) nie mniej niż 10 µg - do szczepień dla dzieci w 6. roku życia.	ZZP-07/19	170 000	Ogłoszenie o udzieleniu zamówienia.
			177 220	
4w1	Szczepionka równoważna p/błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa, złożona) z zawartością toksoidu krztuścowego (TP) nie mniej niż 10 µg lub opcjonalnie: z dodatkową zawartością inaktywowanego wirusa polio (IPV) - do szczepień dla dzieci w 6. roku życia.	ZZP-24/18	100 000	Do dnia 29.06.2018 r. Ogłoszenie o udzieleniu zamówienia.
			100 000	Do dnia 28.09.2018 r. Ogłoszenie o udzieleniu zamówienia.
			100 000	Do dnia 30.11.2018 r. Ogłoszenie o udzieleniu zamówienia.
			68 072	Do dnia 14.12.2018 r. Ogłoszenie o udzieleniu zamówienia.
dtaP-IPV	Szczepionka Równoważna Przeciw Błonicy, Tężcowi i Krztuścowi (dtaP - Toksoиду Krztuścowego nie mniej niż 10 Mikrogramów) oraz opcjonalnie: z dodatkową	ZZP-201/17	37 000	Do dnia 20.11.2017 r. Ogłoszenie o zamówieniu.

Szczepionka	Opis	Numer referencyjny	Liczba dawek	Uwagi
	zawartością Inaktywowanego Wirusa Polio (dtap-ipv) - do szczepień dla dzieci w 6. roku życia.		37 000	Do dnia 30.11.2017 Ogłoszenie o zamówieniu.
DTaP-IPV	Szczepionka DTaP-IPV - przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowa, złożona), Poliomyelitis (inaktywowana).	ZZP-11 / 17	9 000	Ogłoszenie o udzieleniu zamówienia.
			10 000	Ogłoszenie o udzieleniu zamówienia.

* Data wystania ogłoszenia: 28.04.2020 r.

Tab. 3. Przetargi dla szczepionki DTPw na przestrzeni lat 2018-2020.

Szczepionka	Rok	Liczba dawek	Numer referencyjny
DTPw	2018	100 000	ZZP-21/18
		275 000	
		166 520	
	2019	100 000	ZZP-17/19
		150 000	
		100 000	
		100 000	
		100 000	
	2020*	100 000	ZZP-06/20
		100 000	
		100 000	
		100 000	

* z datą dostawy odpowiednio do 31.03.2020, 29.05.2020, 31.07.2020 oraz 30.09.2020.

3 Zestawienie wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania szczepionki Hexacima oraz komparatorów

3.1 Analiza skuteczności

3.1.1 Hexacima vs szczepionka trzyskładnikowa

Wyniki przeprowadzonych porównań wskazują, na brak różnic pomiędzy szczepionką Hexacima i szczepionką trzyskładnikową (por Tab. 4). Istotnie statystycznie wyniki otrzymano jedynie w porównaniu pośrednim z korzyścią dla szczepionki Hexacima dla takich punktów końcowych jak wskaźnik serokonwersji anty-PT (toksyna krztuśca) definiowany jako 4-krotny wzrost oraz wskaźnik serokonwersji anty-FHA (hemaglutynina włóknikowa) definiowany jako 4-krotny wzrost. Ze względu na wielość punktów końcowych testowanych w porównaniach, różnice w zakresie pojedynczych nie skłaniają do wnioskowania o faktycznych różnicach w skuteczności.

Porównanie szczepionek z bezkomórkowym i pełnokomórkowym komponentem krztuśca w zakresie skuteczności jest trudne do interpretacji ze względu na znaczną heterogeniczność badań oraz niejednoznaczne wyniki. Wydaje się jednak, że jeżeli występują różnice w skuteczności to raczej na korzyść szczepionek z bezkomórkowym komponentem krztuśca, jak dowiedziono w publikacji Mansour-Ghanaei 2016. Najbardziej jednak prawdopodobnym wydaje się fakt, że różnice w skuteczności występują i są możliwe do zbadania na poziomie konkretnych preparatów. Brak jest jednak możliwości przeprowadzenia takiego porównania w przedstawionej analizie, ponieważ preparat obecnie stosowany w Polsce nie jest przebadany.

Tab. 4. Analiza skuteczności – porównanie ze szczepionką trzyskładnikową DTaP + IPV + Hib + HB.

Punkt końcowy	Wynik: OR/RD (95% CI), p	Źródło
Hexacima vs szczepionka trzyskładnikowa DTaP + IPV + Hib + HB – porównanie pośrednie		
wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,01 IU/mL (po szczepieniu pierwotnym)	OR=2,39 (0,06; 96,33) RD=0,69 (-0,37; 1,75)	Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011, Tregnaghi 2012, Chattarjee 2012, Guerra 2009, Li 2011
wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,01 IU/mL (po dawce uzupełniającej)	OR= n.d. RD=0,00 (-0,98; 0,98)	
wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,1 IU/mL (po szczepieniu pierwotnym)	OR=0,99 (0,31; 3,10) RD=-3,32 (-12,91; 6,27)	
wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,1 IU/mL (po dawce uzupełniającej)	OR= n.d. RD=-0,51 (-4,04; 3,02)	
wskaźnik seroprotekcji anty-T >0,1 IU/mL (po szczepieniu pierwotnym)	OR=0,16 (0,00; 6,23) RD=-0,12 (-1,27; 1,03)	
wskaźnik seroprotekcji anty-T >0,1 IU/mL (po dawce uzupełniającej)	OR= n.d. RD=-0,10 (-1,04; 0,84)	
wskaźnik seroprotekcji anty-T >1 IU/mL (po szczepieniu pierwotnym)	OR= n.d. RD=-3,32 (-12,91; 6,27)	

Punkt końcowy	Wynik: OR/RD (95% CI), p	Źródło
wskaźnik seroprotekcji anti-T >1 IU/mL (po dawce uzupełniającej)	OR=0,31 (0,04; 2,15) RD=-2,93 (-7,16; 1,30)	
wskaźnik seroprotekcji anti-PRP-T $\geq 0,15$ $\mu\text{g/mL}$ (po szczepieniu pierwotnym)	OR=0,42 (0,16; 1,10) RD=-3,06 (-13,38; 7,26)	
wskaźnik seroprotekcji anti-PRP-T $\geq 0,15$ $\mu\text{g/mL}$ (po dawce uzupełniającej)	OR= n.d. RD=2,29 (-21,47; 26,05)	
wskaźnik seroprotekcji anti-PRP-T ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$ (po szczepieniu pierwotnym)	OR=0,71 (0,33; 1,52) RD=-4,33 (-16,93; 8,27)	
wskaźnik seroprotekcji anti-PRP-T ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$ (po dawce uzupełniającej)	OR=0,63 (0,06; 6,30) RD=0,01 (-2,61; 2,63)	
wskaźnik seroprotekcji anti-HBs ≥ 10 mIU/mL (po szczepieniu pierwotnym)	OR=0,52 (0,20; 1,33) RD=-3,24 (-7,30; 0,82)	
wskaźnik seroprotekcji anti-polio typ 1 ≥ 8 1/dil (po szczepieniu pierwotnym)	OR=0,14 (0,01; 2,05) RD=-0,42 (-1,54; 0,70)	
wskaźnik seroprotekcji anti-polio typ 1 ≥ 8 1/dil (po dawce uzupełniającej)	OR= n.d. RD=0,00 (-1,20; 1,20)	
wskaźnik seroprotekcji anti-polio typ 2 ≥ 8 1/dil (po szczepieniu pierwotnym)	OR=3,45 (0,10; 115,99) RD=0,26 (-1,25; 1,77)	
wskaźnik seroprotekcji anti-polio typ 2 ≥ 8 1/dil (po dawce uzupełniającej)	OR= n.d. RD=0,00 (-1,20; 1,20)	
wskaźnik seroprotekcji anti-polio typ 3 ≥ 8 1/dil (po szczepieniu pierwotnym)	OR=0,11 (0,00; 5,38) RD=-0,36 (-1,79; 1,07)	
wskaźnik seroprotekcji anti-polio typ 3 ≥ 8 1/dil (po dawce uzupełniającej)	OR= n.d. RD=0,00 (-1,20; 1,20)	
wskaźnik serokonwersji anti-PT 4-krotny wzrost (po szczepieniu pierwotnym)	OR=2,63 (0,81; 8,56) RD=3,68 (0,85; 6,51)	
wskaźnik serokonwersji anti-PT 4-krotny wzrost (po dawce uzupełniającej)	OR=2,19 (0,48; 9,94) RD=4,99 (-3,87; 13,85)	
wskaźnik serokonwersji anti-FHA 4-krotny wzrost (po szczepieniu pierwotnym)	OR=7,50 (1,86; 30,24) RD=16,12 (8,83; 23,41)	
wskaźnik serokonwersji anti-FHA 4-krotny wzrost (po dawce uzupełniającej)	OR=0,70 (0,19; 2,61) RD=-2,92 (-13,71; 7,87)	
szczepionka sześcioskładnikowa vs DTap + IPV + Hib + HB – porównanie bezpośrednie		
wskaźnik seroprotekcji anti-PRP-T $\geq 0,15$ $\mu\text{g/mL}$ (po szczepieniu pierwotnym)	OR = 11,46 (0,63; 209,53), 0,1000	Poolman 2001
wskaźnik seroprotekcji anti-PRP-T $\geq 0,1$ $\mu\text{g/mL}$ (po szczepieniu pierwotnym)	OR = 0,55 (0,24; 1,26), 0,1579	

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; D – błonica; FHA – antygen krztuśca; HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; OR – iloraz szans; p – wartość p; PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca; PT – antygen krztuśca; RD – różnica ryzyka; T – tężec.

3.1.2 Szczepionka Hexacima vs pięcioskładnikowa

W porównaniu bezpośrednim ze szczepionką pięcioskładnikową otrzymano istotnie statystycznie lepszy wynik w ramieniu szczepionki Hexacima dla punktu końcowego wskaźnik seroprotekcji anti-T>1 IU/mL (po dawce uzupełniającej) (por. Tab. 5.). Istotnie statystycznie gorszy wynik w ramieniu szczepionki Hexacima otrzymano dla punktów końcowych wskaźnik seroprotekcji anti-PRP-T $\geq 0,15$ $\mu\text{g/mL}$ (po szczepieniu pierwotnym) oraz wskaźnik serokonwersji anti-FHA 4-krotny wzrost (po dawce uzupełniającej).

Tab. 5. Analiza skuteczności – szczepionka Hexacima vs pięcioskładnikowa – porównanie bezpośrednie.

Punkt końcowy	Wynik: OR/RD (95% CI), p	Źródło
wskaźnik seroprotekcji Anti-D >0,01 IU/mL (po szczepieniu pierwotnym)	OR = 3,75 [0,61; 22,96], 0,15 RD = 1 (-0; 2), 0,15	metaanaliza, badania Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011
wskaźnik seroprotekcji Anti-D >0,01 IU/mL (po dawce uzupełniającej)	OR = 0,34 [0,01; 8,41], 0,5103 RD = -0,43 [-1,63; 0,76], 0,4794	Tregnaghi 2012
wskaźnik seroprotekcji anti-D >0,1 IU/mL (po szczepieniu pierwotnym)	OR = 0,78 [0,59; 1,04], 0,10 RD = -4 [-13; 6], 0,45	metaanaliza, badania Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011
wskaźnik seroprotekcji anti-D >0,1 IU/mL (po dawce uzupełniającej)	OR = 0,79 [0,29; 2,16], 0,6493 RD = -0,78 [-4,14; 2,58], 0,6481	Tregnaghi 2012
wskaźnik seroprotekcji anti-T>0,1 IU/mL (po szczepieniu pierwotnym)	OR = 1,49 [0,25; 9,00], 0,66 RD = 100 [99; 101], 0,69	metaanaliza, badania Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011
wskaźnik seroprotekcji anti-T>0,1 IU/mL (po dawce uzupełniającej)	OR = n.d. RD = 0,00 [-0,85; 0,85], 1,0000	Tregnaghi 2012
wskaźnik seroprotekcji anti-T>1 IU/mL (po szczepieniu pierwotnym)	OR = 1,31 [0,94; 1,84], 0,11 RD = 5 [-5; 15], 0,31	metaanaliza, badania Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011
wskaźnik seroprotekcji anti-T>1 IU/mL (po dawce uzupełniającej)	OR = 3,91 (1,07; 14,19), 0,0385 RD = 3,57 (0,41; 6,73), 0,0266	Tregnaghi 2012
wskaźnik seroprotekcji anti-PRP-T $\geq 0,15$ $\mu\text{g/mL}$ (po szczepieniu pierwotnym)	OR = 0,35 (0,17; 0,73), 0,005 RD = -3 [-9; 3], 0,31	metaanaliza, badania Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011
wskaźnik seroprotekcji anti-PRP-T $\geq 0,15$ $\mu\text{g/mL}$ (po dawce uzupełniającej)	OR = n.d. RD = 0,00 [-0,85; 0,85], 1,0000	Tregnaghi 2012
wskaźnik seroprotekcji anti-PRP-T ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$ (po szczepieniu pierwotnym)	OR = 0,68 [0,33; 1,39], 0,29 RD = -4 [-12; 3], 0,27	metaanaliza, badania Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011
wskaźnik seroprotekcji anti-PRP-T ≥ 1 $\mu\text{g/mL}$ (po dawce uzupełniającej)	OR = 0,34 [0,04; 3,29], 0,3508 RD = -0,85 [-2,54; 0,84], 0,3244	Tregnaghi 2012
wskaźnik seroprotekcji anti-HBs ≥ 10 mIU/mL (po szczepieniu pierwotnym)	OR = 0,71 [0,31; 1,66], 0,43 RD = -1 [-2; 1], 0,43	metaanaliza, badania Ceyhan 2017,

Punkt końcowy	Wynik: OR/RD (95% CI), p	Źródło
		Kim 2017, Tregnaghi 2011
wskaźnik seroprotekcji anty-HBs ≥ 10 mIU/mL (po dawce uzupełniającej)	OR = 0,19 (0,01; 3,99), 0,2851 RD = -0,77 (-2,06; 0,52), 0,2413	Tregnaghi 2012
wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 1 ≥ 8 1/dil (po szczepieniu pierwotnym)	OR = 0,94 (0,19; 4,75), 0,94 RD = -0 (-1; 1), 0,95	metaanaliza, badania Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011
wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 1 ≥ 8 1/dil (po dawce uzupełniającej)	OR = n.d. RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000	Tregnaghi 2012
wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 2 ≥ 8 1/dil (po szczepieniu pierwotnym)	OR = 1,14 (0,40; 3,25), 0,80 RD = 0 (-1; 2), 0,81	metaanaliza, badania Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011
wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 2 ≥ 8 1/dil (po dawce uzupełniającej)	OR = n.d. D = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000	Tregnaghi 2012
wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3 ≥ 8 1/dil (po szczepieniu pierwotnym)	OR = 0,11 (0,01; 2,08), 0,14 RD = 0 (-1; 2), 0,81	metaanaliza, badania Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011
wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3 ≥ 8 1/dil (po dawce uzupełniającej)	OR = n.d. RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000	Tregnaghi 2012
wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost (po szczepieniu pierwotnym)	OR = 0,95 (0,59; 1,54), 0,84 RD = -0 (-3; 3), 0,84	metaanaliza, badania Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011
wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost (po dawce uzupełniającej)	OR = 1,03 (0,42; 2,52), 0,9522 RD = 0,11 (-3,63; 3,86), 0,9522	Tregnaghi 2012
wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost (po szczepieniu pierwotnym)	OR = 1,21 (0,82; 1,78), 0,34 RD = 2 (-2; 6), 0,34	metaanaliza, badania Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011
wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost (po dawce uzupełniającej)	OR = 0,48 (0,25; 0,94), 0,0323 RD = -5,87 (-11,11; -0,63), 0,0280	Tregnaghi 2012

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; D – błonica; FHA – antygen krztuśca; HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; OR – iloraz szans; p – wartość p; PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca; PT – antygen krztuśca; RD – różnica ryzyka; T – tężec.

3.2 Analiza bezpieczeństwa

3.2.1 Hexacima vs szczepionka trzyskładnikowa

Wyniki wskazują, że brak jest w zasadzie różnic w bezpieczeństwie pomiędzy szczepionkami Hexacima i trzyskładnikową DTaP (por. Tab. 6.). Istotnie statystycznie wyniki otrzymano w porównaniu pośrednim dla punktu końcowego ciężkie reakcje ogólnoustrojowe. Analiza wskazuje na lepszy profil bezpieczeństwa szczepionki Hexacima nad szczepionką trzyskładnikową

DTwP + IPV + Hib + HB. Wyniki porównania szczepionek z bezkomórkowym i pełnokomórkowym komponentem krztuśca wskazują na bezsprzecznie lepszy profil bezpieczeństwa szczepionki z bezkomórkowym komponentem krztuśca.

Tab. 6. Analiza bezpieczeństwa – porównanie ze szczepionką trzyskładnikową DTaP + IPV + Hib + HB.

Punkt końcowy	Wynik: OR/RD (95% CI), p	Źródło
Hexacima vs szczepionka trzyskładnikowa DTaP + IPV + Hib + HB – porównanie pośrednie		
reakcje w miejscu podania	OR = 1,23 (0,81; 1,86) RD = 1,24 (-5,53; 8,01)	Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011, Tregnaghi 2012, Chattarjee 2012, Guerra 2009, Li 2011
reakcje ogólnoustrojowe	OR = 1,27 (0,81; 2,00) RD = 2,61 (-4,03; 9,25)	
ciężkie reakcje ogólnoustrojowe	OR = 4,54 (1,74; 11,86) RD = 11,90 (5,72; 18,08)	
Hexacima vs szczepionka trzyskładnikowa DTwP + IPV + Hib + HB – porównanie pośrednie		
Zaczerwienienie w miejscu podania	OR = 0,90 (0,55; 1,47) RD = -6,77 (-13,46; -0,08)	Macias 2012, Nolan 2001
Obrzęk w miejscu podania	OR = 0,78 (0,47; 1,30) RD = -14,86 (-21,53; -8,19)	
Gorączka	OR = 0,24 (0,15; 0,39) RD = -16,69 (-24,03; -9,35)	
szczepionka sześciokładnikowa vs DTaP + IPV + Hib + HB – porównanie bezpośrednie		
zgon z dowolnej przyczyny (2-miesięczni pacjenci)	OR = 0,78 (0,58; 1,04), 0,0932 RD = 0,00 (-0,01; 0,00), 0,0957	Duszyński 2019
zgon z dowolnej przyczyny (4-miesięczni pacjenci)	OR = 1,07 (0,75; 1,51), 0,7175 RD = 0,00 (0,00; 0,00), 0,7168	
zgon z dowolnej przyczyny (6-miesięczni pacjenci)	OR = 0,76 (0,47; 1,24), 0,2733 RD = 0,00 (0,00; 0,00), 0,2757	
zgon z niespecyficznego przyczyny (2-miesięczni pacjenci)	OR = 0,94 (0,64; 1,37), 0,7330 RD = 0,00 (0,00; 0,00), 0,7337	
zgon z niespecyficznego przyczyny (4-miesięczni pacjenci)	OR = 0,90 (0,55; 1,47), 0,6649 RD = 0,00 (0,00; 0,00), 0,6660	
zgon z niespecyficznego przyczyny (6-miesięczni pacjenci)	OR = 0,70 (0,32; 1,54), 0,3715 RD = 0,00 (0,00; 0,00), 0,3740	

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; DTaP – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik bezkomórkowy); DTwP – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik pełnokomórkowy); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – inwazyjne zakażenie wywołane przez *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

3.2.2 Szczepionka Hexacima vs pięcioskładnikowa

W porównaniu bezpośrednim szczepionki Hexacima ze szczepionką pięcioskładnikową otrzymano istotnie statystycznie wyniki dla punktów końcowych ciężkie reakcje ogólnoustrojowe, reakcje w miejscu podania oraz ostry odczyn poszczepienny na korzyść szczepionki pięcioskładnikowej.

Tab. 7. Analiza skuteczności – szczepionka Hexacima vs pięcioskładnikowa – porównanie bezpośrednie.

Punkt końcowy	Wynik: OR/RD (95% CI), p	Źródło
dowolne zdarzenie niepożądane	OR = 0,83 (0,25; 2,74), 0,7572 RD = -0,33 (-2,40; 1,74), 0,7569	Tregnaghi 2011
reakcje ogólnoustrojowe	OR = 1,26 (0,84; 1,87), 0,26 RD = 2 (-2; 7), 0,26	metaanaliza badań Ceyhan 2017 i Tregnaghi 2011
ciężkie reakcje ogólnoustrojowe	OR = 1,59 (1,21; 2,10), 0,0009 RD = 10 (4; 16), 0,0008	metaanaliza badań Ceyhan 2017 i Tregnaghi 2011
ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane	OR = 1,17 (0,78; 1,77), 0,45 RD = 2 (-2; 6), 0,45	metaanaliza badań Kim 2017 i Tregnaghi 2011
reakcje w miejscu podania	OR = 1,51 (1,07; 2,15), 0,02 RD = 6 (1; 10), 0,02	metaanaliza badań Kim 2017 i Tregnaghi 2011
dowolne ciężkie zdarzenia niepożądane	OR = 1,05 (0,68; 1,62), 0,83 RD = 0 (-3; 3), 0,83	metaanaliza badań Ceyhan 2017, Kim 2017 i Tregnaghi 2011
ostry odczyn poszczenienny	OR = 2,58 (1,77; 3,75), 0,0000 RD = 17,74 (10,98; 24,50), 0,0000	Tregnaghi 2011

Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

CI – przedział ufności; D – błonica; FHA – antygen krztuśca; HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; OR – iloraz szans; p – wartość p; PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca; PT – antygen krztuśca; RD – różnica ryzyka; T – tężec.

3.3 Podsumowanie i wnioski

Porównanie pośrednie szczepionki Hexacima i DTwP + IPV + Hib + HB w zakresie bezpieczeństwa, szczególnie w kontekście porównania szczepionek bezkomórkowych i pełnokomórkowych wskazuje na lepszy profil bezpieczeństwa szczepionki Hexacima nad schematem DTwP + IPV + Hib + HB.

Nie odnotowano istotnych różnic między szczepionką Hexacima a szczepionką trzyskładnikową DTaP + IPV + Hib + HB, zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa.

Brak jest również istotnych różnic pomiędzy szczepionką Hexacima a szczepionką pięcioskładnikową w zakresie skuteczności. Zidentyfikowano kilka różnic istotnych statystycznie w zakresie bezpieczeństwa na korzyść szczepionki pięcioskładnikowej, porównanie to jest jednak mniej istotne, ponieważ w polskich warunkach szczepionka pięcioskładnikowa jest używana tylko w wybranej grupie dzieci (grupy ryzyka).

Na podstawie porównania szczepionek z bezkomórkowym i pełnokomórkowym komponentem krztuśca trudno jest wnioskować o różnicach w skuteczności, bezsprzecznie jednak można stwierdzić o lepszym profilu bezpieczeństwa szczepionki bezkomórkowej.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis tabel

Tab. 1. Komentarze do uwag zawartych w piśmie nr OT.4330.12.2020.OZ.3 z dnia 10.07.2020 r.	4
Tab. 2. Analiza zamówień publicznych dla szczepionki 4w1.	10
Tab. 3. Przetargi dla szczepionki DTPw na przestrzeni lat 2018-2020.	12
Tab. 4. Analiza skuteczności – porównanie ze szczepionką trzyskładnikową DTaP + IPV + Hib + HB.	13
Tab. 5. Analiza skuteczności – szczepionka Hexacima vs pięcioskładnikowa – porównanie bezpośrednie.	15
Tab. 6. Analiza bezpieczeństwa – porównanie ze szczepionką trzyskładnikową DTaP + IPV + Hib + HB.	17
Tab. 7. Analiza skuteczności – szczepionka Hexacima vs pięcioskładnikowa – porównanie bezpośrednie.	18

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Wytuczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- Chatterjee 2012** Chatterjee A, O'Keefe C, Varman M, Klein NP, Lubner S, Tomovici A, Noriega F. Comparative immunogenicity and safety of different multivalent component pertussis vaccine formulations and a 5-component acellular pertussis vaccine in infants and toddlers: a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Vaccine*. 2012 May 14;30(23):3360-8.
- Ceyhan 2017** Ceyhan M, Yildirim I, Tezer H, Devrim I, Feroldi E. A fully liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Turkish infants and toddlers. *Turkish journal of medical sciences*. 2017;47(4):1247-1256.
- Duszynski 2019** Duszynski KM, Pratt NL, Lynch JW, Berry JG, Gold MS; Vaccine Assessment Using Linked Data (VALiD) Working Group. 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 Jan 7;37(2):280-288.
- Guerra 2009** Guerra FA, Blatter MM, Greenberg DP, Pichichero M, Noriega FR; Pentacel Study Group. Safety and immunogenicity of a pentavalent vaccine compared with separate administration of licensed equivalent vaccines in US infants and toddlers and persistence of antibodies before a preschool booster dose: a randomized, clinical trial. *Pediatrics*. 2009 Jan;123(1):301-12.
- Kim 2017** Kim YK, Vidor E, Kim HM, Shin SM, Lee KY, Cha SH, Ma SH, Kim DH, Lee J, Park SE(10), Lee H(11), Kim JD(12), Kim KH(13), Kim KH(14), Kim JH(15); A3L31 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.
- Li 2011** Li RC, Li FX, Li YP, Hou QM, Li CG, Li YN, Chen FS, Hu XZ, Su WB, Zhang SM, Fang HH, Ye Q, Zeng TD, Liu TX, Li XB, Huang YN, Deng ML, Zhang YP, Ortiz E. Immunogenicity and safety of a pentavalent acellular pertussis combined vaccine including diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus and conjugated Haemophilus Influenzae type b polysaccharide for primary vaccination at 2, 3, 4 or 3, 4, 5 months of age in infants in China. *Vaccine*. 2011 Feb 24;29(10):1913-20.
- Macias 2012** Macias M, Lanata CF, Zambrano B, Gil AI, Amemiya I, Mispireta M, Ecker L, Santos-Lima E. Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at two, four and six months of age compared with licensed vaccines in Latin America. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Aug;31(8):e126-32. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Aug;31(8):e126-32.
- Nolan 2001** Nolan T, Hogg G, Darcy MA, Skeljo M, Carlin J, Boslego J. A combined liquid Hib (PRP-OMP), hepatitis B, diphtheria, tetanus and whole-cell pertussis vaccine: controlled studies of immunogenicity and reactogenicity. *Vaccine*. 2001 Feb 28;19(15-16):2127-37.
- Poolman 2001** Poolman J, Kauffhold A, De Grave D, Goldblatt D. Clinical relevance of lower Hib response in DTPa-based combination vaccines. *Vaccine* (2001) 19:17-19 [2280-2285].
- PTW 2017** 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., <http://ptwakc.org.pl/wytuczne-i-stanowiska/stanowisko-zarzadu-polskiego->

**Rozporządzenie
MZ 2012**

towarzystwa-wakcynologii-z-dnia-10-marca-2017-roku-w-sprawie-stosowa-
nia-szczepionki-tetraxim-w-szczepieniu-podstawowym-przeciwko-krztu-
scowi-u-dzieci-po-3-roku-zycia/, dostęp: 14.07.2020

Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie mini-
malnych 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
żywnościowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundo-
wanego w danym wskazaniu.

Tregnaghi 2011

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.*
2011 Jun;30(6):e88-96.

Tregnaghi 2012

Tregnaghi M, Zambrano B, Santos-Lima E. Antibody persistence after a
primary series of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine or separate
DTaP-IPV//PRP-T and hepatitis B vaccines at 2, 4, and 6 months of age and
the effect of a subsequent DTaP-IPV//PRP-T booster vaccination at 18 months
of age in healthy Argentinean infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2012 Jan;31(1):e24-
30.