

Hexacima<sup>®</sup> – szczepionka skojarzona  
przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi,  
wirusowemu zapaleniu wątroby typu B,  
*poliomyelitis* i *Haemophilus Influenzae*  
typu b

Analiza kliniczna

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](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Sanofi Pasteur Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17,  
00-203 Warszawa

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	7
Streszczenie .....	9
<b>1 Cel opracowania.....</b>	<b>13</b>
<b>2 Wstępny przegląd badań.....</b>	<b>15</b>
2.1 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji .....	15
2.1.1 Metodyka.....	15
2.1.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.....	16
2.2 Przegląd badań pierwotnych dla komparatora .....	25
2.2.1 Metodyka.....	25
2.2.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatora .....	26
2.3 Wyniki.....	29
2.3.1 Dostępne dane .....	29
2.4 Podsumowanie wstępnego przeglądu.....	32
2.5 Metodyka .....	33
2.5.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania .....	33
2.5.2 Selekcja informacji.....	33
2.5.3 Kryteria włączenia do opracowania .....	34
2.5.4 Kryteria wyłączenia z opracowania .....	35
2.5.5 Ocena jakości opracowań wtórnych.....	35
2.5.6 Strategia ekstrakcji danych .....	35
2.6 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji .....	36
2.6.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji .....	36
2.6.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych.....	37
2.6.3 Ocena wiarygodności badań.....	39
2.6.4 Wyniki z opracowań wtórnych .....	39
2.7 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych .....	40
<b>3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji.....</b>	<b>41</b>
3.1 Metodyka .....	41
3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania .....	41
3.1.2 Selekcja informacji.....	42
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania .....	42
3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania.....	43
3.1.5 Ocena jakości informacji .....	43
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych .....	44
3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji .....	44
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań .....	44

---

3.2.2	Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych.....	45
3.2.3	Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji.....	47
3.2.4	Ocena jakości danych .....	50
3.2.5	Ocena wiarygodności badań.....	50
<b>4</b>	<b>Przegląd badań pierwotnych dla komparatora .....</b>	<b>52</b>
4.1	Metodyka .....	52
4.1.1	Źródła danych i strategia wyszukiwania .....	52
4.1.2	Selekcja informacji.....	52
4.1.3	Kryteria włączenia do opracowania .....	52
4.1.4	Kryteria wykluczenia z opracowania .....	53
4.1.5	Ocena jakości informacji .....	53
4.1.6	Strategia ekstrakcji danych .....	54
4.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatora.....	54
4.2.1	Wyniki wyszukiwania i selekcji badań .....	54
4.2.2	Charakterystyka badań włączonych.....	55
4.2.3	Ocena jakości danych .....	58
4.2.4	Ocena wiarygodności badań.....	58
<b>5</b>	<b>Przegląd dodatkowy dla porównania szczepionek DTaP vs DTwP .....</b>	<b>60</b>
5.1	Przegląd opracowań wtórnych .....	60
5.1.1	Metodyka.....	60
5.1.2	Wyniki przeglądu opracowań wtórnych.....	62
5.2	Przegląd badań pierwotnych .....	66
5.2.1	Metodyka.....	66
5.2.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych.....	69
<b>6</b>	<b>Analiza heterogeniczności badań .....</b>	<b>70</b>
6.1	Heterogeniczność kliniczna .....	70
6.2	Heterogeniczność metodyczna .....	71
6.3	Podsumowanie .....	72
<b>7</b>	<b>Strategia analizy badań .....</b>	<b>73</b>
<b>8</b>	<b>Analiza skuteczności eksperymentalnej .....</b>	<b>75</b>
8.1	Wskaźnik serokonwersji/seroprotekcji.....	75
8.2	Szczepionka Hexacima <sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB – porównanie pośrednie .....	75
8.3	Szczepionka 6w1 vs DTaP + IPV + Hib + HB – porównanie bezpośrednie .....	80
8.3.1	Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ .....	80
8.3.2	Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq 0,1 \mu\text{g/mL}$ .....	81
8.3.3	GMC.....	81
8.3.4	Podsumowanie .....	82
8.4	Szczepionka Hexacima <sup>®</sup> vs 5w1 + pojedyncza – porównanie bezpośrednie .....	82

8.4.1	Serokonwersja/Wskaźnik seroprotekcji .....	82
8.4.2	GMC/GMT .....	98
8.4.3	Podsumowanie .....	103
8.5	Porównanie szczepionek z pełnokomórkowym (wP) i bezkomórkowym (aP) komponentem krztuśca .....	103
8.5.1	Wyniki z opracowania Marsour-Ghanaei 2016.....	103
8.5.2	Wyniki z opracowania Zhang 2014 .....	103
8.5.3	Podsumowanie porównania szczepionek z pełnokomórkowym (wP) i bezkomórkowym (aP) komponentem krztuśca.....	105
8.6	Wyniki dotyczące skuteczności opracowane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego .....	105
<b>9</b>	<b>Analiza bezpieczeństwa .....</b>	<b>109</b>
9.1	Szczepionka Hexacima <sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB – porównanie pośrednie przez DTaP .	109
9.2	Szczepionka Hexacima <sup>®</sup> vs DTwP + IPV + Hib + HB – porównanie pośrednie przez DTwP	109
9.3	Podsumowanie .....	110
9.4	Szczepionka 6w1 vs 3w1 – porównanie bezpośrednie .....	110
9.4.1	Zgon z dowolnej przyczyny.....	110
9.4.2	Zgon z niespecyficznego przyczyny .....	111
9.5	Szczepionka Hexacima <sup>®</sup> vs 5w1 + pojedyncza – porównanie bezpośrednie .....	111
9.5.1	Dowolne zdarzenie niepożądane .....	111
9.5.2	Reakcje ogólnoustrojowe.....	112
9.5.3	Ciężkie reakcje ogólnoustrojowe.....	113
9.5.4	Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane .....	114
9.5.5	Reakcje w miejscu podania .....	115
9.5.6	Dowolne ciężkie zdarzenia niepożądane .....	116
9.5.7	Ostry odczyn poszczenienny.....	117
9.5.8	Podsumowanie .....	117
9.6	Wyniki dotyczące bezpieczeństwa opracowane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego .....	118
9.7	Porównanie szczepionek z pełnokomórkowym (wP) i bezkomórkowym (aP) komponentem krztuśca .....	125
9.7.1	Wyniki z opracowania Patterson 2018 .....	125
9.7.2	Wyniki z opracowania Zhang 2014 .....	125
9.7.3	Podsumowanie porównania szczepionek z pełnokomórkowym (wP) i bezkomórkowym (aP) komponentem krztuśca.....	126
<b>10</b>	<b>Ograniczenia .....</b>	<b>127</b>
<b>11</b>	<b>Dyskusja i wyniki .....</b>	<b>129</b>
11.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	129
11.2	Wyniki.....	130
11.2.1	Analiza skuteczności .....	130

11.2.2	Analiza bezpieczeństwa .....	134
<b>12</b>	<b>Wnioski .....</b>	<b>137</b>
<b>13</b>	<b>Aneks 1. Wyniki porównania szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięciskładnikowa</b>	<b>139</b>
13.1	Skuteczność .....	139
13.1.1	Wskaźnik seroprotekcji anty-D <sub>2</sub> ≥ 0,01 IU/mL .....	139
13.1.2	Wskaźnik seroprotekcji anty-D <sub>2</sub> ≥ 0,1 IU/mL .....	140
13.1.3	Wskaźnik seroprotekcji anty-T <sub>2</sub> ≥ 0,1 IU/mL .....	140
13.1.4	Wskaźnik seroprotekcji anty-T <sub>2</sub> ≥ 1 IU/mL .....	141
13.1.5	Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T ≥ 0,15 µg/mL .....	141
13.1.6	Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T ≥ 1,0 µg/mL .....	142
13.1.7	Wskaźnik seroprotekcji anty-HBs ≥ 10 mIU/mL .....	143
13.1.8	Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 1 ≥ 8 1/dil .....	143
13.1.9	Wskaźnik seroprotekcji Anty-polio typ 2 ≥ 8 1/dil .....	144
13.1.10	Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3 ≥ 8 1/dil .....	144
13.1.11	Wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost .....	145
13.1.12	Wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost .....	146
13.2	Bezpieczeństwo .....	147
13.2.1	Reakcje w miejscu podania .....	147
13.2.2	Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane .....	147
13.2.3	Dowolne ciężkie zdarzenie niepożądane .....	147
<b>14</b>	<b>Aneks 2. Strategia przeszukiwania baz danych .....</b>	<b>148</b>
14.1	Wstępny przegląd .....	148
14.2	Przegląd systematyczny dla interwencji .....	149
14.3	Przegląd systematyczny dla komparatora .....	150
14.4	Przegląd systematyczny DTaP vs DTwP .....	154
14.4.1	Badania wtórne .....	154
14.4.2	Aktualizacja badań pierwotnych włączonych na podstawie badań wtórnych .....	156
<b>15</b>	<b>Aneks 3. Prace włączone do opracowania .....</b>	<b>157</b>
15.1	Przegląd wstępny .....	157
15.2	Przegląd dla interwencji .....	162
15.2.1	Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji .....	162
15.2.2	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji .....	163
15.3	Przegląd systematyczny dla komparatora – badania pierwotne .....	164
15.4	Przegląd systematyczny DTaP vs DTwP – badania wtórne i pierwotne .....	165
<b>16</b>	<b>Aneks 4. Prace wykluczone z opracowania .....</b>	<b>166</b>
16.1	Przegląd wstępny .....	166
16.2	Przegląd systematyczny dla interwencji .....	168
16.2.1	Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji .....	168

16.2.2	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji .....	169
16.3	Przegląd systematyczny dla komparatora – badania pierwotne .....	174
16.4	Przegląd systematyczny DTaP vs DTwP – badania wtórne i pierwotne .....	175
<b>17</b>	<b>Aneks 5. Klasyfikacja doniesień naukowych .....</b>	<b>177</b>
<b>18</b>	<b>Aneks 6. Komunikaty bezpieczeństwa .....</b>	<b>178</b>
<b>19</b>	<b>Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2 .....</b>	<b>179</b>
<b>20</b>	<b>Aneks 8. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania.....</b>	<b>185</b>
<b>21</b>	<b>Aneks 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane .....</b>	<b>187</b>
<b>22</b>	<b>Aneks 10. Ocena jakości badań kontrolnych bez randomizacji – Skala Newcastle-Ottawa (NOS) dla badań kohortowych .....</b>	<b>189</b>
<b>23</b>	<b>Aneks 11. Ocena jakości serii przypadków wg skali NICE .....</b>	<b>191</b>
<b>24</b>	<b>Aneks 12. Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych włączonych do analizy głównej.....</b>	<b>192</b>
24.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.....	192
24.2	Charakterystyka początkowa uczestników .....	195
24.3	Szczegóły szczepień, ekspozycja i czas obserwacji .....	196
24.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania .....	202
24.5	Opis punktów końcowych .....	205
24.6	Randomizacja i zaślepienie badań .....	208
24.7	Hipoteza zerowa i typ analizy .....	209
24.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi .....	210
<b>Spis rysunków.....</b>		<b>211</b>
<b>Spis tabel .....</b>		<b>214</b>
<b>Bibliografia .....</b>		<b>220</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>aP</b>	składnik bezkomórkowy krztuśca – (aP, ang. <i>acellular pertussis</i> )
<b>AWMSG</b>	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
<b>CADTH</b>	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>D</b>	błonica (ang. <i>diphtheria</i> )
<b>DTaP</b>	szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik bezkomórkowy) (ang. <i>Diphtheria, Tetanus, acellular Pertussis</i> )
<b>DTaP-IPV-Hep B-Hib</b>	błonica, tężec, bezkomórkowy komponent krztuśca, <i>poliomyelitis</i> , wirusowe zapalenie wątroby typu B, inwazyjne zakażenie wywołane przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu b
<b>DTP</b>	szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (ang. <i>Diphtheria, Tetanus, Pertussis</i> )
<b>DTwP</b>	szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik pełnokomórkowy) (ang. <i>Diphtheria, Tetanus, whole-cell Pertussis</i> )
<b>ELISA</b>	test immunoenzymatyczny (ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U. S. Food and Drug Administration</i> )
<b>FHA</b>	antygen krztuśca – hemaglutynina włókienkowa (ang. <i>filamentous hemagglutinin</i> )
<b>FIM</b>	antygen krztuśca – fimbrie (ang. <i>fimbriae</i> )
<b>GMC</b>	średnia geometryczna stężenia swoistych przeciwciał (ang. <i>geometric mean antibody concentrations</i> )
<b>GMT</b>	średnia geometryczna miana swoistych przeciwciał (ang. <i>geometric mean antibody titres</i> )
<b>HAS</b>	<i>Haute Autorité de Santé</i>
<b>HB, HBV, HepB</b>	wirusowe zapalenie wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B</i> )
<b>Hib</b>	inwazyjne zakażenie wywołane przez <i>Haemophilus influenzae</i> typu b
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i> )
<b>IPV</b>	poliomyelitis (ang. <i>inactivated polio vaccine</i> )
<b>IQWiG</b>	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
<b>ITT</b>	populacja pacjentów, u których przeprowadzono randomizację (ang. <i>intention to treat</i> )
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NHR</b>	<i>National Institute for Health Research</i>
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i> )



<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>P</b>	krztusiec (ang. <i>pertussis</i> )
<b>PCV</b>	szczepionka skojarzona przeciwko pneumokokom (ang. <i>pneumococcal conjugate vaccine</i> )
<b>PHARMAC</b>	<i>Pharmaceutical Management Agency of New Zealand</i>
<b>PICOS</b>	populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparator, outcomes, study type</i> )
<b>PP</b>	populacja pacjentów wyodrębnionych zgodnie z protokołem badania (ang. <i>per protocol</i> )
<b>PRN</b>	pertaktyna (ang. <i>pertactin</i> )
<b>PRP-T</b>	polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca (ang. <i>polyribosylribitol phosphate tetanus toxoid</i> )
<b>PSO</b>	Programem Szczepień Ochronnych
<b>PT</b>	antygen krztuśca – toksyna krztuśca (ang. <i>pertussis toxin</i> )
<b>r.ż.</b>	rok życia
<b>RCT</b>	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i> )
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i> )
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>SMC</b>	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
<b>T</b>	tężec (ang. <i>tetanus</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>wP</b>	składnik bezkomórkowy krztuśca – (wP, ang. <i>whole-cell pertussis</i> )
<b>WZW B</b>	wirusowe zapalenie wątroby typu B (ang. <i>hepatitis B</i> )

# Streszczenie

## Cel opracowania

Celem opracowania jest ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania 6-składnikowej szczepionki skojarzonej Hexacima<sup>®</sup> przeciw:

- błonicy (D, ang. *diphtheria*),
- tężcowi (T, ang. *tetanus*),
- krztuścowi (składnik bezkomórkowy – aP, ang. *acellular pertussis*),
- poliomyelitis (IPV, ang. *inactivated polio vaccine*),
- wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B) (HB, ang. *hepatitis B*),
- inwazyjnym zakażeniami wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (Hib).

Ocenę przeprowadzono w porównaniu z aktualnie stosowanymi w Programie Szczepień Ochronnych szczepionkami (komparator główny) podawanymi osobno: szczepionka trzyskładnikowa DTP podawana podczas jednej wizytyz pojedynczymi szczepionkami Hib, HB oraz IPV i w porównaniu ze szczepionką pięcioskładnikową wraz z pojedynczą szczepionką uzupełniającą schemat (komparator dodatkowy, w dalszej części dokumentu w skrócie pisano o szczepionce pięcioskładnikowej lub 5w1).

## Metodyka

Pierwszym etapem analizy był wstępny przegląd przeprowadzony w jednej bazie PubMed dla wszystkich szczepionek sześciuoskładnikowych. Przegląd przeprowadzono w celu jak najszerzej identyfikacji dowodów naukowych dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup>, aby następnie zaprojektować kolejne kroki przeglądu systematycznego umożliwiającego wykonanie zaplanowanych porównań. Na podstawie wstępnego przeszukiwania postanowiono, że właściwa analiza musi zostać oparta o porównanie pośrednie (ze względu na brak wystarczających dowodów klinicznych na przeprowadzenie porównania bezpośredniego) oraz że najlepszym sposobem będzie przeprowadzenie porównania pośredniego przez szczepionkę pięcioskładnikową (najlepsze dostępne dane). Na podstawie tego wyszukiwania postanowiono również ograniczyć właściwy przegląd do badań dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup> (wyjątkiem był przypadek, gdy porównywano bezpośrednio ze szczepionką trzyskładnikową – tu zdecydowano się włączyć badania również dla innych szczepionek sześciuoskładnikowych. W innym przypadku moglibyśmy zaprezentować jedynie wyniki z porównań pośrednich.

Główny przegląd systematyczny był ukierunkowany na ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania szczepionki Hexacima<sup>®</sup> w odniesieniu do szczepionki trzyskładnikowej DTP wraz z pojedynczymi podaniami Hib, HB oraz IPV. Do przeglądu włączano zatem badania porównujące szczepionki: Hexacima<sup>®</sup> oraz pięcioskładnikową, co było pierwszym stopniem w porównaniu pośrednim. Aby uzupełnić schemat porównania pośredniego, przeprowadzono dodatkowy przegląd systematyczny dla komparatora, do którego to przeglądu włączano prace porównujące szczepionkę pięcioskładnikową ze szczepionką trzyskładnikową. Dodatkowo przeprowadzono analizę dla porównania bezpośredniego ze szczepionką pięcioskładnikową (włączono te same badania, co w porównaniu pośrednim).

Wszystkie przeglądy systematyczne piśmiennictwa przeprowadzono w bazach PubMed, EMBASE oraz Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano z referencji z odnalezionych badań oraz z rejestrów badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov>, <http://clinicaltrialsregister.eu>). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria.

Ponieważ odnaleziono głównie publikacje, w których uwzględniano szczepionkę trzyskładnikową z bezkomórkowym komponentem krztuśca (a więc nie tę stosowaną w ramach polskiego PSO), zdecydowano, że dodatkowym elementem niniejszego raportu będzie przegląd badań, w których porównywano szczepionki z bezkomórkowym oraz pełnokomórkowym komponentem krztuśca. W ramach tego

przeglądu, we wstępnym etapie ograniczono się do wyszukiwania przeglądów systematycznych, natomiast w drugim przeprowadzono aktualizację wyszukiwań.

Jako dodatkowe porównanie pośrednie przeprowadzono analizę przez szczepionkę DTwP-HB/ /Hib, która pozwalała na zestawienie wyników dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup> oraz trzyskładnikowej szczepionki DTwP+IPV+Hib+HB. Porównanie to jest jednak obarczone wieloma ograniczeniami oraz dostarcza informacji jedynie na temat bezpieczeństwa. Niemniej jednak analiza ta jest istotna z tego względu, że pozwala na porównanie z obecnie stosowanym w Polsce schematem szczepień.

Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR, badania pierwotne oceniano przy pomocy narzędzia Cochrane Collaboration oraz skali NOS. Przeprowadzono analizę heterogeniczności włączonych badań.

## Wyniki – dostępne dane

W toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono do analizy:

- w przeglądzie dla interwencji:
  - 3 przeglądy systematyczne,
  - 6 randomizowanych badań klinicznych (RCT, ang. *randomized clinical trial*) dla porównania ze szczepionką pięcioskładnikową,
  - 1 badanie obserwacyjne dla porównania ze szczepionką trzyskładnikową,
  - 1 badanie *post-hoc* dla porównania ze szczepionką trzyskładnikową;
- w przeglądzie dla komparatora (dla szczepionki pięcioskładnikowej):
  - 6 badań RCT, z których do analizy włączono 4;
- w przeglądzie dla porównania szczepionek z pełnokomórkowym i bezkomórkowym komponentem krztuśca:
  - 5 przeglądów systematycznych.

Nie zidentyfikowano żadnych raportów HTA dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

## Wyniki – analiza skuteczności

Wyniki wskazują na przewagę szczepionki Hexacima<sup>®</sup> nad szczepionką trzyskładnikową w zakresie pojedynczych punktów końcowych, takich jak:

- wskaźnik serokonwersji anty-PT (toksyna krztuśca) definiowany jako 4-krotny wzrost oraz
- wskaźnik serokonwersji anty-FHA (hemaglutynina włókienkowa) definiowany jako 4-krotny wzrost.

W przypadku porównania ze szczepionką pięcioskładnikową otrzymano istotnie statystycznie lepszy wynik w ramieniu szczepionki Hexacima<sup>®</sup> dla wskaźnika seroprotekcji anty-T>1 IU/mL (po dawce uzupełniającej). Istotnie statystycznie gorszy wynik w ramieniu szczepionki Hexacima<sup>®</sup> otrzymano dla punktów końcowych:

- wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T (polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca)  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/mL}$  (po szczepieniu pierwotnym),
- wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost (po dawce uzupełniającej).

Ze względu na wielość punktów końcowych testowanych w porównaniach, różnice w zakresie pojedynczych nie skłaniają do wnioskowania o faktycznych różnicach w skuteczności.

Wszystkie uwzględnione publikacje w niniejszym raporcie wskazują na wysoki poziom immunogenności szczepionki Hexacima<sup>®</sup>. Na wysoką immunogenność wskazują również wyniki zestawione w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup>. Szczególnie istotne są również wyniki długoterminowej immunogenności, świadczące o długim utrzymywaniu się odpowiedzi immunologicznej po podaniu różnych schematów szczepień szczepionką Hexacima<sup>®</sup>.

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 w przypadku 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.

## Wyniki – analiza bezpieczeństwa

Wyniki wskazują, że brak jest różnic w bezpieczeństwie pomiędzy szczepionkami Hexacima<sup>®</sup> i trzyskładnikową szczepionką DTaP z pojedynczymi IPV + Hib + HB. Istotne statystycznie wyniki otrzymano jedynie w porównaniu pośrednim dla ryzyka wystąpienia ciężkich reakcji ogólnoustrojowych na korzyść szczepionki trzyskładnikowej. Inaczej jest w przypadku porównania ze szczepieniem DTwP + IPV + Hib + HB (a więc schematem stosowanym obecnie w ramach polskiego PSO), które wskazuje na zdecydowanie lepszy profil bezpieczeństwa szczepionki Hexacima<sup>®</sup>.

Zdecydowanie lepszy profil bezpieczeństwa preparatu Hexacima<sup>®</sup> potwierdzają dodatkowo wyniki porównania szczepionek z bezkomórkowym i pełnokomórkowym składnikiem krztuśca. Analiza ta jednoznacznie wskazuje na lepszy profil bezpieczeństwa szczepionki z bezkomórkowym komponentem krztuśca (a więc również szczepionki Hexacima<sup>®</sup>).

Mimo że w porównaniach występuje ryzyko błędu, wyniki sugerują, szczególnie w świetle wyników porównania szczepionek aP i wP, że technologia Hexacima<sup>®</sup> charakteryzuje się zdecydowanie lepszym profilem bezpieczeństwa od obecnie stosowanego schematu szczepień w ramach PSO.

## Podsumowanie i wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa można stwierdzić, że

- porównanie pośrednie szczepionki Hexacima<sup>®</sup> i DTwP + IPV + Hib + HB w zakresie bezpieczeństwa, szczególnie w kontekście porównania szczepionek bezkomórkowych i pełnokomórkowych wskazuje na lepszy profil bezpieczeństwa szczepionki Hexacima<sup>®</sup> nad schematem DTwP + IPV + Hib + HB,
- nie odnotowano istotnych różnic między szczepionką Hexacima<sup>®</sup> a szczepionką trzyskładnikową DTaP + IPV + Hib + HB, zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa,
- brak jest również istotnych różnic pomiędzy szczepionką Hexacima<sup>®</sup> 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.

Odnaleziono wiele badań dotyczących przedmiotowego produktu, co dowodzi, że jest on dobrze przebadany i dostępne są wiarygodne informacje na temat skuteczności i bezpieczeństwa tej technologii. Tymczasem dla produktów stosowanych obecnie w Programie Szczepień Ochronnych nie są dostępne w zasadzie żadne dowody naukowe (stąd również problem w porównaniu obu technologii), trudno jest zatem wnioskować o ich skuteczności i bezpieczeństwie.

Należy dodatkowo podkreślić, że oprócz zalet klinicznych, wykorzystanie szczepionki Hexacima<sup>®</sup> niesie dodatkowe korzyści trudne do oceny w badaniach, są to między innymi: mniejsza liczba wkuć, a zatem lepsza akceptowalność szczepień, redukcja liczby wizyt w kalendarzu szczepień, ograniczona liczba błędów lekarskich i pielęgniarskich (mniejsza liczba wkuć oraz łatwiejsze podanie szczepionki

wynikające z jej w pełni płynnej postaci), poprawa terminowości realizacji szczepień oraz łatwiejsze przechowanie i utylizacja.

W oparciu o zebrane dane i analizowane dowody należy zatem stwierdzić, że stosowanie szczepionki w polskich warunkach w zastępstwie obecnie stosowanej szczepionki trzyskładnikowej, z oddzielnie podawanymi szczepionkami IPV, Hib i HB, przyniesie niewątpliwe korzyści zarówno kliniczne, jak i trudniejsze do oceny korzyści w obszarze jakości życia pacjentów czy organizacji opieki medycznej.

# 1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania 6-składnikowej szczepionki skojarzonej Hexacima<sup>®</sup> przeciw:

- błonicy (D, ang. *diphtheria*),
- tężcowi (T, ang. *tetanus*),
- krztuścowi (składnik bezkomórkowy – aP, ang. *acellular pertussis*),
- poliomyelitis (IPV, ang. *inactivated polio vaccine*),
- wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (WZW B) (HB, ang. *hepatitis B*),
- inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b (Hib).

Schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*), opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Hexacima 2019] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono poniżej (por. Tab. 1).

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni poddawane szczepieniom pierwotnym i uzupełniającym
Interwencja (I)	sześcioskładnikowa szczepionka Hexacima <sup>®</sup> , Hexaxim <sup>®</sup> , Hexyon <sup>®</sup> (jedna szczepionka o różnych nazwach dalej nazywana Hexacima <sup>®</sup> )
Komparator (C)	Komparatory: Program Szczepień Ochronnych na rok 2020, szczepienia przeciw: błonicy, tężcowi i krztuścowi (DTwP / [DTaP]*), <i>poliomyelitis</i> (IPV) inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (Hib), WZW typu B (WZW B, HB) podawane w oddzielnych iniekcjach, zgodne z aktualnym Programem Szczepień Ochronnych – komparator główny (szczepionka trzyskładnikowa, DTP lub 3w1 wraz z pojedynczymi IPV, Hib, HBV), szczepionka pięcioskładnikowa <sup>®</sup> wraz z pojedynczym uzupełniającym schemat (w dalszej części dokumentu w skrócie pisano o szczepionce pięcioskładnikowej lub 5w1).
Efekty zdrowotne (O)	do dotyczące skuteczności: wskazniki seroprotekcji/serokonwersji dla każdego antygeny podanego w szczepionce (po szczepieniach pierwotnych oraz dawce uzupełniającej), wartości średniej geometrycznej stężenia swoistych przeciwciał (GMC, ang. <i>geometric mean concentration</i> ) lub średniej geometrycznej miana swoistych przeciwciał (GMT, ang. <i>geometric mean titre</i> ); GMC/GMT dla każdego z antygeny podanego w szczepionce (po szczepieniach pierwotnych oraz dawce uzupełniającej), do dotyczące bezpieczeństwa: odczyn w miejscu wstrzyknięcia, ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane,
Typy badań (S)	analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane badania kliniczne; konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego wyników; analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją/badania obserwacyjne;

Kryterium	Charakterystyka
	analiza bezpieczeństwa – randomizowane badania kliniczne, badania jednoramienne oraz badania obserwacyjne i rejestry

\*szczepionka z bezkomórkowym komponentem krztuśca (DTaP) wg PSO może być stosowana u dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi oraz u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g oraz u dzieci, które ukończyły 6. rok życia, a które nie otrzymały dawki przypominającej szczepionki;

# szczepionka pięcioskładnikowa DTaP-IPV-Hib wg PSO może być stosowana u dzieci z przeciwwskazaniami do szczepienia przeciw krztuścowi oraz u dzieci urodzonych przed ukończeniem 37 tygodnia ciąży lub urodzonych z masą urodzeniową poniżej 2500 g;

DTaP – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik bezkomórkowy); DTP – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi; GMC – średnia geometryczna stężenia swoistych przeciwciał; GMT – średnia geometryczna miana swoistych przeciwciał; IPV – poliomyelitis; PICOS – populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań; WZW B, HB – wirusowe zakażenie wątroby typu B;

## 2 Wstępny przegląd badań

### 2.1 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

#### 2.1.1 Metodyka

##### 2.1.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Przeprowadzono wstępne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazie PubMed. Strategię przeszukiwania ww. bazy przedstawiono w rozdz. 14.2.

Strategia przeszukiwania została skonstruowana w sposób pozwalający na odnalezienie zarówno badań eksperymentalnych, jak i obserwacyjnych.

Data ostatniego przeszukiwania to: 02.09.2019 r.

##### 2.1.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Włączono wszystkie badania przeprowadzone dla szczepionki sześciokładnikowej (niezależnie od preparatu). W następnym kroku wyodrębniano badania, które zostały przeprowadzone dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup> lub innych oraz badania porównujące do poszczególnych komparatorów.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia, którymi się kierowano przy wybieraniu publikacji:

- populacja: niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni;
- interwencja<sup>1</sup>: sześciokładnikowa szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW typu B, wirusowi polio i *Haemophilus influenzae* typu b;
- komparator: dowolny;
- poszukiwane punkty końcowe: dowolne punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa szczepienia;
- metodyka badania:
  - włączano randomizowane badania kliniczne (RCT, ang. *randomized clinical trial*) oraz interwencyjne badania porównawcze,
  - włączano również badania obserwacyjne porównawcze, analizy porównawcze badań jednoramiennych: klinicznych i obserwacyjnych;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

---

<sup>1</sup> W przypadku, gdy w badaniu porównywano dwie szczepionki sześciokładnikowe, jedną z nich musiała być Hexacima<sup>®</sup> lub inna szczepionka wyprodukowana przez Sanofi.

---



### 2.1.1.3 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych powyżej oraz dodatkowo z uwagi na:

- metodykę badań:
  - artykuły przeglądowe i poglądowe,
  - opisy przypadków, serie przypadków (do 10 pacjentów),
  - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
  - opracowania wtórne,
  - listy do redakcji,
  - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania),
  - doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i abstraktów.

## 2.1.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji

### 2.1.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań

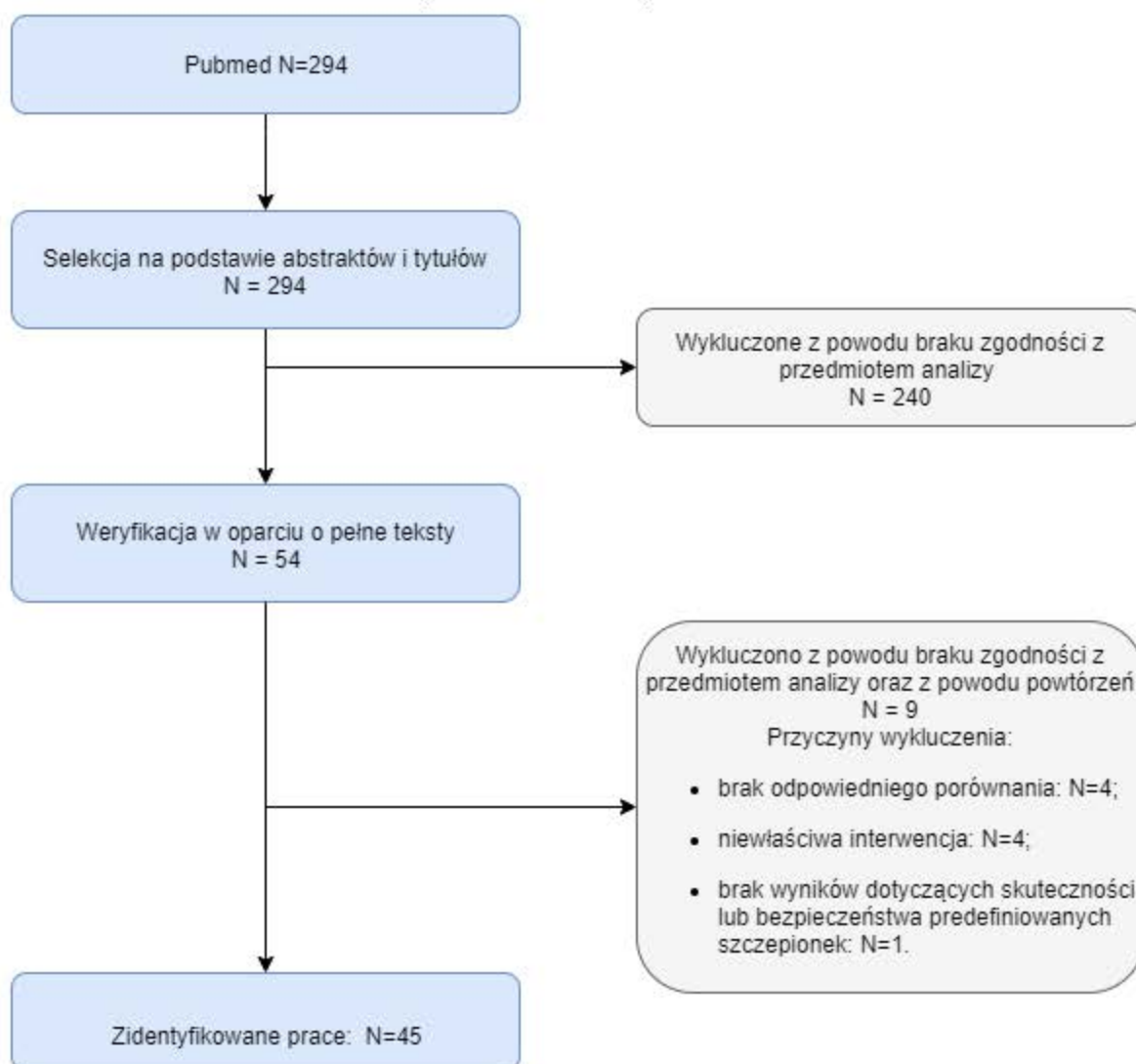
W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych odnaleziono wstępnie 294 abstrakty. Po wykluczeniu powtórzeń oraz selekcji na podstawie tytułów i abstraktów zidentyfikowano 54 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 2.1.1.2 i 2.1.1.3). Po przeglądzie pełnych tekstów publikacji 9 zostało wykluczonych z przeglądu.

Włączono 39 badań interwencyjnych: 7 badań, w których porównywano szczepionkę firmy Sanofi z innymi szczepionkami sześciokładnikowymi (głównie Infanrix hexa®), 29 badań, w których porównywano szczepionkę sześciokładnikową ze szczepionką pięciokładnikową, oraz 3 badania, w których porównywano szczepionkę sześciokładnikową ze szczepionką czterokładnikową.

Pozostałe 6 odnalezionych badań to badania obserwacyjne: 4 badania, w których porównywano szczepionkę sześciokładnikową do pięciokładnikowej, 1 badanie, w którym porównywano szczepionkę sześciokładnikową do szczepionki czterokładnikowej oraz 1 praca, w której porównywano szczepionkę sześciokładnikową do szczepionki trzyskładnikowej.

Poniżej przedstawiono diagram ilustrujący kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dla interwencji (Rys. 1).

Rys. 1 Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla interwencji (diagram PRISMA).



### 2.1.2.2 Charakterystyka włączonych publikacji w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

Do przeglądu włączono siedem badań RCT, w których porównywano dwie szczepionki sześcioskładnikowe, z których jedną musiała być Hexacima<sup>®</sup> lub szczepionka wyprodukowana przez Sanofi. We wszystkich badaniach uwzględniono porównanie z produktem Infanrix hexa<sup>®</sup>.

W 34 włączonych badaniach porównywano szczepionkę sześcioskładnikową ze szczepionką pięcioskładnikową. Wśród tych badań znalazło się 30 badań RCT. Cztery badania uwzględniały produkt Hexacima<sup>®</sup>, pozostałe zostały przeprowadzone dla innych produktów (np. Infanrix Hexa<sup>®</sup>) lub konkretny produkt nie został wskazany (w badaniach podawano jedynie producenta szczepionki), czasem były to grupy łączone szczepionek dwóch różnych producentów. Wśród szczepionek pięcioskładnikowych znalazły się różne produkty wielu producentów.

Odnaleziono również jedno badanie (3 publikacje), w którym uwzględniono porównanie szczepionki sześciokładnikowej i czterokładnikowej.

Odnaleziono również jedno badanie obserwacyjne, w którym szczepionkę sześciokładnikową porównano do szczepionki trzyskładnikowej (a więc do komparatora) oraz czterokładnikowej.

W Tab. 2. przedstawiono skróconą charakterystykę włączonych badań.

**Tab. 2. Skrócona charakterystyka odnalezionych badań.**

Badanie	Rodzaj badania/Typ analizy	Populacja	Interwencja		Komparator	
			Rodzaj szczepionki	Produkt/Producent*	Rodzaj szczepionki	Produkt/Producent*
<b>porównanie dwóch różnych szczepionek sześciokomponentowych</b>						
Aquino 2012	RCT	Hexaxim: N=177 Infanrix hexa: N=65	sześciokomponentowa: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	Hexaxim	sześciokomponentowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	Infanrix hexa
Kosalaraksa 2011	RCT	Hexaxim: N=190 Infanrix hexa: N=189	sześciokomponentowa: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	Hexaxim	sześciokomponentowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	Infanrix hexa
Kosalaraksa 2018	RCT	Hexaxim: N=206 Infanrix hexa: N=206	sześciokomponentowa: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	Hexaxim	sześciokomponentowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	Infanrix hexa
López 2017	RCT	Hexacima: N=1030 Infanrix hexa: N=345	sześciokomponentowa: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	Hexacima	sześciokomponentowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	Infanrix hexa
Prymula 2018	RCT	Hexacima: N=266 Infanrix hexa: N=263	sześciokomponentowa: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	Hexacima	sześciokomponentowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	Infanrix hexa
Silfverdal 2016	RCT	Sanofi: N=638 Infanrix hexa: N=642	sześciokomponentowa: DTaP5-HB-IPV-Hib	Sanofi	sześciokomponentowa: DTaP3-HBV-IPV/Hib	Infanrix hexa
Vesikari 2016b	RCT	Hexacima: N=249 Infanrix hexa: N=248	sześciokomponentowa: DTaP-IPV-HB-PRP-T	Hexacima	sześciokomponentowa: DTaP-IPV-HB//PRP-T	Infanrix hexa
<b>sześciokomponentowa vs pięciokomponentowa + pojedyncza</b>						
Avdicova 2002	RCT	sześciokomponentowa: N=141 pięciokomponentowa: N=138	sześciokomponentowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	GSK	pięciokomponentowa: DTaP-IPV/Hib + HBV	GSK
Avdicova 2015	RCT z wydzi- żonym okre- sem obserwa- cji	sześciokomponentowa: N=156 pięciokomponentowa: N=156	sześciokomponentowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	GSK	pięciokomponentowa: DTaP-IPV/Hib + HBV	GSK

Badanie	Rodzaj badania/Typ analizy	Populacja	Interwencja		Komparator	
			Rodzaj szczepionki	Produkt/Producent*	Rodzaj szczepionki	Produkt/Producent*
Berner 2012	RCT	sześcioskładnikowa: N=417 pięcioskładnikowa: N=420	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	In fanrix Hexa	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV/Hib + HBV	Pediacel
Block 2016	RCT	sześcioskładnikowa: N=2406 pięcioskładnikowa: N=402	sześcioskładnikowa: DTaP5-IPV-Hib-HepB	Vaxelis	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV/Hib + HBV	Pentacel, Recombivax HB
Diaz-Mitoma 2011	RCT	sześcioskładnikowa: N=569 pięcioskładnikowa: N=187	sześcioskładnikowa	Sanofi, Merck	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV/Hib + HBV	Pentacel, Recombivax HB
Gabutti 2004	RCT	sześcioskładnikowa: N=220 pięcioskładnikowa: N=220	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	GSK	pięcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV + Hib	GSK
Habermehl 2010	RCT	sześcioskładnikowa: N=77 pięcioskładnikowa: N=311	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	GSK	pięcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV + Hib	GSK
Halperin 2005	RCT	sześcioskładnikowa: N=60 pięcioskładnikowa: N=30	sześcioskładnikowa: DTaP-IPV-Hib-HBV	Sanofi, Merck	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV//PRP-T	Pentacel
Halperin 2014	RCT	sześcioskładnikowa: N=307 pięcioskładnikowa: N=153	sześcioskładnikowa: DTaP-IPV-Hib-HBV	Sanofi, Merck	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV/Hib + HBV	Pentacel, EngerixB., Prevenar
Heininger 2007	badanie otwarte, interwencyjne	sześcioskładnikowa: N=338 pięcioskładnikowa: N=102	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	In fanrix Hexa	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV/Hib + HBV	nie opisano
<b>Kim 2017</b>	<b>RCT</b>	<b>sześcioskładnikowa: N=132</b> <b>pięcioskładnikowa: N=131</b>	<b>sześcioskładnikowa: DTaP-IPV-HB-PRP-T</b>	<b>Hexaxim</b>	<b>pięcioskładnikowa: DTaP-IPV//PRP-T + HBV</b>	<b>Sanofi</b>
Klein 2018	RCT	sześcioskładnikowa: N=195 pięcioskładnikowa: N=390	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	In fanrix-hexa	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV/Hib + HBV	nie opisano

Badanie	Rodzaj badania/Typ analizy	Populacja	Interwencja		Komparator	
			Rodzaj szczepionki	Produkt/Producent*	Rodzaj szczepionki	Produkt/Producent*
					// DTaP-HBV-IPV + Hib	
Lim 2007	RCT	sześcioskładnikowa: N=75 pięcioskładnikowa: N=75	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	GSK	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV/Hib + HBV	GSK
<b>Macías 2012</b>	<b>RCT</b>	<b>sześcioskładnikowa: N=192</b> <b>pięcioskładnikowa: N=95</b>	<b>sześcioskładnikowa: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T</b>	<b>Hexacima</b>	<b>pięcioskładnikowa: DTwP-Hep B/Hib</b>	<b>Tritanrix-Hep B</b>
Mallet 2000	RCT	sześcioskładnikowa: N=348 pięcioskładnikowa: N=219	sześcioskładnikowa: DTaP-IPV-HBPRP-T	Hexavac	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV-PRP-T+HB	Pentavac
Marshall 2015	RCT	sześcioskładnikowa: N=986 pięcioskładnikowa: N=487	sześcioskładnikowa: DTaP5-IPV-Hib-HepB	nie opisano	pięcioskładnikowa: DTaP5-IPV/Hib + HB	Sanofi, GSK
Mohanty 2018	RCT	sześcioskładnikowa: N=142 pięcioskładnikowa: N=142	sześcioskładnikowa: DTwP-Hib/Hep B-IPV	EasySix	pięcioskładnikowa: DTwP-Hib/Hep B + IPV	PentavacSD
Quiambao 2012	RCT	sześcioskładnikowa: N=234 pięcioskładnikowa: N=78	sześcioskładnikowa: DTwP-HBV-IPV/Hib	GSK	pięcioskładnikowa: DTwP-HBV/Hi + IPV	GSK
Reinert 2006	RCT	sześcioskładnikowa: N=3562 pięcioskładnikowa: N=3574	sześcioskładnikowa	Hexavac	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV-Hib+HB	PENTACOQ® and HBVAXPRO
Saenger 2005	RCT	sześcioskładnikowa: N=693 pięcioskładnikowa: N=230	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	GSK	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV/Hib + HBV	GSK
Schmitt 2007	RCT	sześcioskładnikowa: N=109 pięcioskładnikowa: N=411	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	In fanrix hexa	pięcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV + Hib	GSK

Badanie	Rodzaj badania/Typ analizy	Populacja	Interwencja		Komparator	
			Rodzaj szczepionki	Produkt/Producent*	Rodzaj szczepionki	Produkt/Producent*
Silfverdal 2014	RCT	sześcioskładnikowa: N=12 pięcioskładnikowa: N=46	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	nie opisano	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV/Hib + HBV	nie opisano
Tejedor 2007	RCT	sześcioskładnikowa: N=120 pięcioskładnikowa: N=117	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	GSK	pięcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV + Hib	GSK
Tejedor 2008	RCT	sześcioskładnikowa: N=93 pięcioskładnikowa: N=265	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	GSK	pięcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV + Hib	GSK
Tregnaghi 2011	RCT	sześcioskładnikowa: N=232 pięcioskładnikowa: N=226	sześcioskładnikowa: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	Hexacima	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV//PRP-T + HBV	Pentaxim
Tregnaghi 2012	RCT	sześcioskładnikowa: N=312 pięcioskładnikowa: N=312	sześcioskładnikowa: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	Hexacima	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV//PRP-T + HBV	Pentaxim
Vandenbergh 2011	RCT	sześcioskładnikowa: N=139 pięcioskładnikowa: N=267	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	Infanrix hexa	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV-Hib	Sanofi
Vandenbergh 2016	RCT	sześcioskładnikowa: N=260 pięcioskładnikowa: N=520	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	Infanrix hexa	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV-Hib	Pediacel
Vesikari 2013	RCT	sześcioskładnikowa: N=354 pięcioskładnikowa: N=355	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	Infanrix hexa	pięcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV + Hib	Infarix penta
Zepp 2004	RCT	sześcioskładnikowa: N=2163 pięcioskładnikowa: N=720	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	nie opisano	pięcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV + Hib	Infanrix-IPV

Badanie	Rodzaj badania/Typ analizy	Populacja	Interwencja		Komparator	
			Rodzaj szczepionki	Produkt/Producent*	Rodzaj szczepionki	Produkt/Producent*
<b>obserwacyjne: sześcioskładnikowa vs pięcioskładnikowa</b>						
Kemmeren 2017	obserwacyjne	sześcioskładnikowa: N=11 099 pięcioskładnikowa: N=23 675	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	Infanrix Hexa	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV/Hib + PCV	Pediacel
Kiely 2018	kohortowe	sześcioskładnikowa: N=96 pięcioskładnikowa: N=469	sześcioskładnikowa: DTaP-HB-IPV-Hib	Infanrix-hexa	pięcioskładnikowa: DTaP-IPV/Hib +/- HBV	Pediacel®/Infanrix-IPV-Hib®
Monge 2018	typu case-control	sześcioskładnikowa: b.d. pięcioskładnikowa: b.d.	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	nie opisano	pięcioskładnikowa lub inna: DTaP-IPV-Hib	nie opisano
Whelan 2012	obserwacyjne	sześcioskładnikowa: N=164 czteroskładnikowa: N=92	sześcioskładnikowa: DTaP-HBV-IPV/Hib	Infanrix hexa	czteroskładnikowa: DTaP-HBV-IPV + Hib	Infanrix-ipv
<b>sześcioskładnikowa vs czteroskładnikowa + pojedyncze</b>						
Madhi 2011	RCT	sześcioskładnikowa: N=380 czteroskładnikowa: N=242	sześcioskładnikowa: DTaP-IPV-Hep B-PRP-T	Hexacima	czteroskładnikowa: DTwP/PRP-T + HB + OPV	Sanofi
Madhi 2013						
Madhi 2018						
<b>inne porównania</b>						
Duszyński 2019	kohortowe	sześcioskładnikowa: N=1 006 749 czteroskładnikowa: N=1 051 334 trzyskładnikowa: N=856 217	sześcioskładnikowa	nie opisano	trzyskładnikowa, czteroskładnikowa: DTaP/TaP-HepB/DTaP-IPV	nie opisano

DTP – szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi; DTaP – szczepionka przeciwko błonicy tężcowi, krztuścowi z bezkomórkowym komponentem krztuśca; DTwP – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik pełnokomórkowy); WZW B, HB – wirusowe zapalenie



Badanie	Rodzaj badania/Typ analizy	Populacja	Interwencja		Komparator	
			Rodzaj szczepionki	Produkt/Producent*	Rodzaj szczepionki	Produkt/Producent*

wątroby typu B; Hib – inwazyjne zakażenie wywołane przez *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; liq – postać płynna; PCV – szczepionka przeciwko pneumokokom; PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca; RCT – randomizowane badanie kliniczne;

## 2.2 Przegląd badań pierwotnych dla komparatora

### 2.2.1 Metodyka

#### 2.2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Przeprowadzono wstępne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazie PubMed. Strategię przeszukiwania ww. bazy przedstawiono w rozdz. 14.3.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 09.09.2019 r.

#### 2.2.1.2 Kryteria włączenia do opracowania

Włączono wszystkie badania dla porównania szczepionki pięcioskładnikowej (niezależnie od preparatu) ze szczepionką trzyskładnikową.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia, którymi się kierowano przy wybieraniu publikacji:

- populacja: niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni;
- interwencja: pięcioskładnikowa szczepionka skojarzona (nie określono, jakie antygeny powinna zawierać, ponieważ w przeglądzie systematycznym dla interwencji odnaleziono publikacje dla różnych wersji szczepionek pięcioskładnikowych);
- komparator: trzyskładnikowa szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi;
- poszukiwane punkty końcowe: dowolne punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa szczepienia;
- metodyka badania:
  - badania RCT oraz interwencyjne badania porównawcze;
- brak ograniczeń horyzontu czasowego obserwacji;
- język polski lub angielski.

#### 2.2.1.3 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z przeglądu wstępnego wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych powyżej oraz dodatkowo z uwagi na:

- metodykę badań:
  - artykuły przeglądowe i pogładowe,
  - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
  - opracowania wtórne,
  - listy do redakcji,

- o protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania),
- o doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i abstraktów.

## **2.2.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatora**

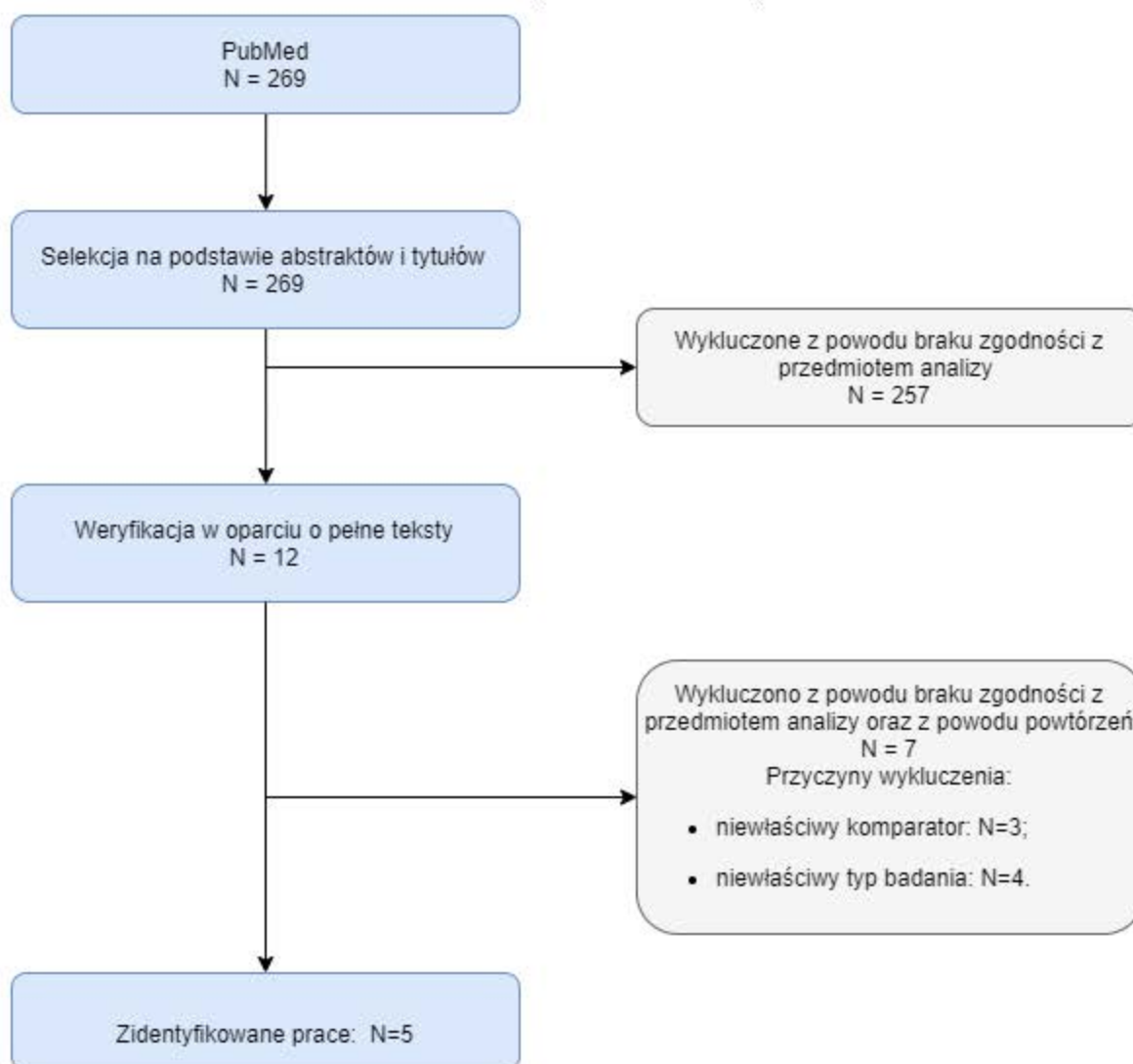
### **2.2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań**

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych odnaleziono wstępnie 269 abstraktów. Po wykluczeniu powtórzeń oraz selekcji na podstawie tytułów i abstraktów zidentyfikowano 12 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 2.2.1.2 i 2.2.1.3). Po przeglądzie pełnych tekstów publikacji, 7 zostało wykluczonych z przeglądu.

Włączono ostatecznie 5 badań interwencyjnych.

Poniżej przedstawiono diagram, ilustrujący kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych (Rys. 2).

**Rys. 2. Selekcja badań pierwotnych dla komparatora włączonych do wstępnego przeglądu systematycznego (diagram PRISMA).**



### 2.2.2.2 Charakterystyka włączonych publikacji w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatora

Do przeglądu włączono 5 badań interwencyjnych, w których szczepionkę pięcioskładnikową porównywano ze szczepionką DTP. W badaniach pacjentów dodatkowo szczepiono pojedynczymi szczepionkami przeciwko *Poliomyelitis*, WZW B oraz *Haemophilus influenzae* typ b, jeżeli danych antygenów nie było w szczepionce skoniugowanej. Jedynie w badaniu Lagos 1998 nie podano informacji o szczepieniu pacjentów przeciwko WZW B. W badaniach uwzględniono różne szczepionki pięcioskładnikowe (również z innymi typami antygenów): w trzech badaniach szczepionka nie zawierała antygenów przeciwko WZW B, w jednym przeciwko Hib i w jednym przeciwko IPV.

W Tab. 3. przedstawiono skróconą charakterystykę włączonych badań.

Tab. 3. Skrócona charakterystyka odnalezionych badań.

Badanie	Rodzaj badania/Typ analizy	Populacja	Interwencja		Komparator	
			Rodzaj szczepionki	Produkt/Producent*	Rodzaj szczepionki	Produkt
Guerra 2009	RCT	pięciokładnikowa: N=485 trzykładnikowa: N=1454	DTaP5-IPV-Hib + HB	Daptacel	DTaP5+IPV+HIB+HepB	IPOL, ActHIB
Lagos 1998 <sup>2</sup>	RCT	b.d.	DTaP-eIPV/PRP-T	preparaty doświadczalne	DTaP+eIPV	Imovax Polio, ActHIB <sup>®</sup>
Li 2011	RCT	pięciokładnikowa: N=528 trzykładnikowa: N=264	DTaP-eIPV/PRP-T+HB	Pentaxim	DTaP+IPV+PRP-T+HB	Wuhan Institute of Biological Products
Nolan 2001	RCT	pięciokładnikowa: N=604 trzykładnikowa: N=450	DTwP-liq-Hib-HB+IPV	Pentavax	DTwP+HB-Hib+IPV	DTP-lic, IyoHib
Yeh 2001	RCT	pięciokładnikowa: N=199 trzykładnikowa: N=98	DTaP-HB-IPV+Hib	GSK	DTaP+HB+Hib+IPV	OmniHIB, Aventis

DTP – szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi; DTaP – szczepionka przeciwko błonicy tężcowi, krztuścowi z bezkomórkowym komponentem krztuśca; WZW B, HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – inwazyjne zakażenie wywołane przez *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; liq – postać płynna; PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca; RCT – randomizowane badanie kliniczne;

<sup>2</sup> W badaniu nie podano informacji o szczepieniu pacjentów przeciwko WZW B.

## 2.3 Wyniki

### 2.3.1 Dostępne dane

W przeprowadzonym wstępnym przeglądzie systematycznym nie odnaleziono żadnego badania RCT dla porównania szczepionki sześciokładnikowej z obecnie stosowanym schematem szczepień (szczepionką trzyskładnikową DTP oraz osobno podawanymi szczepionkami przeciwko wirusowi polio, Hib oraz WZW B). Odnaleziono jedno duże badanie kohortowe ze wskazanym porównaniem. W badaniu tym raportowano jednak tylko śmiertelność 30-dniową, zatem powinno ono zostać uwzględnione jedynie w analizie bezpieczeństwa.

Do analizy skuteczności szczepienia konieczne jest zatem przeprowadzenie porównania pośredniego przez szczepionkę pięciokładnikową (najwięcej badań dla takiego porównania, badania dla produktu Hexacima<sup>®</sup>, dostępne badania dla porównania szczepionki pięciokładnikowej vs trzyskładnikowej).

Najbezpieczniej w ramach analizy skuteczności wydaje się uwzględnienie badań jedynie dla produktu Hexacima<sup>®</sup>, nie zaś wszystkich badań dla szczepionki sześciokładnikowej (wniosek zakłada wpisanie na listę leków refundowanych konkretnego produktu). Mimo że wydaje się, że obecnie dostępne szczepionki sześciokładnikowe mają porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo, są to inne produkty. Uwzględnienie zatem jedynie badań dla produktu Hexacima<sup>®</sup> wydaje się najbardziej zasadne. Założono również, że porównanie pośrednie powinno być jak najprostsze – by było jak najbardziej wiarygodne. Proponowane jest zatem uwzględnienie porównania pośredniego **Hexacima<sup>®</sup> → szczepionka pięciokładnikowa → szczepionka trzyskładnikowa + IPV + Hib + HB**.

Możliwe do przeprowadzenia porównanie pośrednie i analiza dostępnych danych została przeprowadzona w Tab. 4.

Tab. 4. Dostępne dane – analiza.

Porównanie	Dostępne dowody	Liczba badań, pacjentów	Możliwe do analizy punkty końcowe	Komentarz
Hexacima® vs obecnie stosowana szczepionka trzyskładnikowa – porównanie bezpośrednie	brak badań dla produktu Hexacima® badanie kohortowe dla szczepionki sześciokładnikowej vs szczepionka trzyskładnikowa DTaP: Duszyński 2019	jedno duże badanie kohortowe łącznie 1 862 966 pacjentów	śmiertelność 30-dniowa	Bezpośrednia analiza skuteczności i bezpieczeństwa Hexacima® vs obecnie stosowany schemat szczepień nie jest możliwy. Odnaleziono jedno badanie porównujące szczepionkę sześciokładnikową ze szczepionką trzyskładnikową. Badanie jest kohortowe, oceniono w nim jedynie śmiertelność pacjentów. Badanie zostanie włączone do analizy bezpieczeństwa.
Hexacima® vs obecnie stosowana szczepionka trzyskładnikowa – porównanie pośrednie	Kim 2017 (N=263) Tregnaghi 2011 (N=624) Tregnaghi 2012 (N=458)  <b>Hexacima® → DTaP-IPV/Hib + HBV → DTaP + IPV + Hib + HB</b> Dostępne są trzy badania Hexacima® vs szczepionka DTaP-IPV/Hib + HBV oraz dwa badania DTaP-IPV/Hib + HBV vs DTaP + IPV + Hib + HB	Guerra 2009 (N=1939) Li 2011 (N=792)	poziom seroprotekcji/serokonwersji miesiąc po szczepieniach pierwotnych oraz miesiąc po dawce uzupełniającej poziom GMC/GMT miesiąc po szczepieniach pierwotnych oraz miesiąc po dawce uzupełniającej (dla wszystkich antygenów podanych w szczepionkach) odczyn w miejscu wstrzyknięcia	Odnaleziono cztery badania dla produktu Hexacima® vs szczepionka pięciokładnikowa. W badaniach tych oceniano różne szczepionki pięciokładnikowe: w czterech badaniach DTaP-IPV/Hib + HBV lub DTwP-Hep B//Hib w jednym z badań. Aby porównanie pośrednie było jak najbardziej wiarygodne wydaje się, że powinno zostać przeprowadzone z uwzględnieniem takiej samej szczepionki pięciokładnikowej w porównaniach. Przygotowano zatem projekt dwóch różnych porównań pośrednich uwzględniających różnice

Porównanie	Dostępne dowody	Liczba badań, pacjentów	Możliwe do analizy punkty końcowe	Komentarz
			systemowe zdarzenia niepożądane	w produkcji szczepionki pięcioskładnikowej.
	<p>Macias 2012 (N=287)                      Nolan 2001 (N=1054)</p> <p><b>Hexacima®</b> → <b>DTwP-Hep B/Hib</b> → <b>DTwP + IPV + Hib + HB</b></p> <p>Dostępne jest jedno badanie Hexacima® vs DTwP-Hep B/Hib oraz jedno badanie DTwP-Hep B/Hib vs DTwP + IPV + Hib + HB</p>		gorączka po szczepieniu zaczerwienienie obrzęk	Mimo że drugi schemat porównania pośredniego obarczony jest wieloma ograniczeniami, zdecydowano że również zostanie uwzględniony w analizie. Schemat ten umożliwi porównanie ze szczepieniami uwzględniającymi szczepionkę trzyskładnikową z pełnokomórkowym komponentem krztuśca.

DTP – szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi; DTaP – szczepionka przeciwko błonicy tężcowi, krztuścowi z bezkomórkowym komponentem krztuśca; DTwP – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik pełnokomórkowy); WZW B, HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – inwazyjne zakażenie wywołane przez Haemophilus influenzae typu b; IPV – poliomyelitis PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca; RCT – randomizowane badanie kliniczne;



## 2.4 Podsumowanie wstępnego przeglądu

Przeprowadzono skróconą analizę dowodów klinicznych dla porównania szczepionki Hexacima<sup>®</sup> z obecnie stosowanym w Polsce schematem szczepień z wykorzystaniem szczepionki trzyskładnikowej (DTP) oraz szczepionek pojedynczych przeciwko wirusowi polio, WZW B oraz *Haemophilus influenzae* typ b. W tym celu przeprowadzono przegląd (ograniczony do jednej bazy) dostępnych dowodów klinicznych dla szczepionki sześcioskładnikowej (w tym szczepionki Hexacima<sup>®</sup>). Nie definiowano dokładnie interwencji (uwzględniono wszystkie dostępne produkty zawierające sześć antygenów) oraz komparatora (uwzględniono wszystkie porównania ze względu na konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego). Dodatkowo, aby umożliwić przeprowadzenie porównania pośredniego, przeprowadzono przegląd systematyczny badań interwencyjnych dla szczepionki pięcioskładnikowej (odnaleziono głównie badania dla porównania szczepionki sześcioskładnikowej i pięcioskładnikowej) w porównaniu do szczepionki trzyskładnikowej.

Ostatecznie odnaleziono jedno badanie obserwacyjne bezpośrednio porównujące szczepionkę sześcioskładnikową i szczepionkę trzyskładnikową, które powinno zostać włączone do niniejszego raportu w ramach analizy bezpieczeństwa (tylko takie punkty końcowe raportowano w badaniu). Odnaleziono również łącznie 30 badań interwencyjnych porównujących szczepionkę sześcioskładnikową i pięcioskładnikową (w tym cztery badania dla produktu Hexacima<sup>®</sup>). Aby zmniejszyć heterogeniczność badań, w przeglądzie właściwym zdecydowano się ograniczyć jedynie do badań dla produktu Hexacima<sup>®</sup>.

Jakkolwiek porównania pośrednie obarczone są ograniczeniami i mają większy błąd oszacowania, to nie było możliwości wykonania porównania bezpośredniego, dlatego zdecydowano się na taką konstrukcję analizy.

Z wyników wstępnego przeglądu wynika również, że porównanie szczepionki sześcioskładnikowej z programem szczepień ochronnych funkcjonującym w Polsce jest w zasadzie niemożliwe – w badaniach uwzględniano głównie szczepionkę trzyskładnikową lecz z bezkomórkowym komponentem krztuśca. Z tego powodu przeprowadzono dodatkową analizę dla porównania szczepionki z pełnokomórkowym (DTwP) i bezkomórkowym komponentem (DTaP) krztuśca. Zdecydowano się również przeprowadzić dodatkowe porównanie pośrednie przez szczepionkę DTwP-Hep B/Hib, ponieważ umożliwiło ono analizę pośrednią dla tego typu szczepionki trzyskładnikowej (z pełnokomórkowym komponentem krztuśca), która jest stosowana w Polsce. Wnioskując na podstawie jednak tego porównania należy brać pod uwagę również ograniczenia, jakimi jest ono obarczone. Analiza ta bowiem opiera się na badaniu, w którym wykorzystano szczepionkę wycofaną obecnie z obrotu, przez co wyniki dla szczepionki pięcioskładnikowej w obu uwzględnionych pracach mogą nie być porównywalne.

W głównej części dokumentu przedstawiono również dodatkowe porównanie: Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa. Przegląd opracowań wtórnych dla interwencji

## 2.5 Metodyka

### 2.5.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych (oraz dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa) dotyczącą wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdz. 14.2. Osobne dla każdej bazy strategie zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- ANMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Zorginstituut Nederland,
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

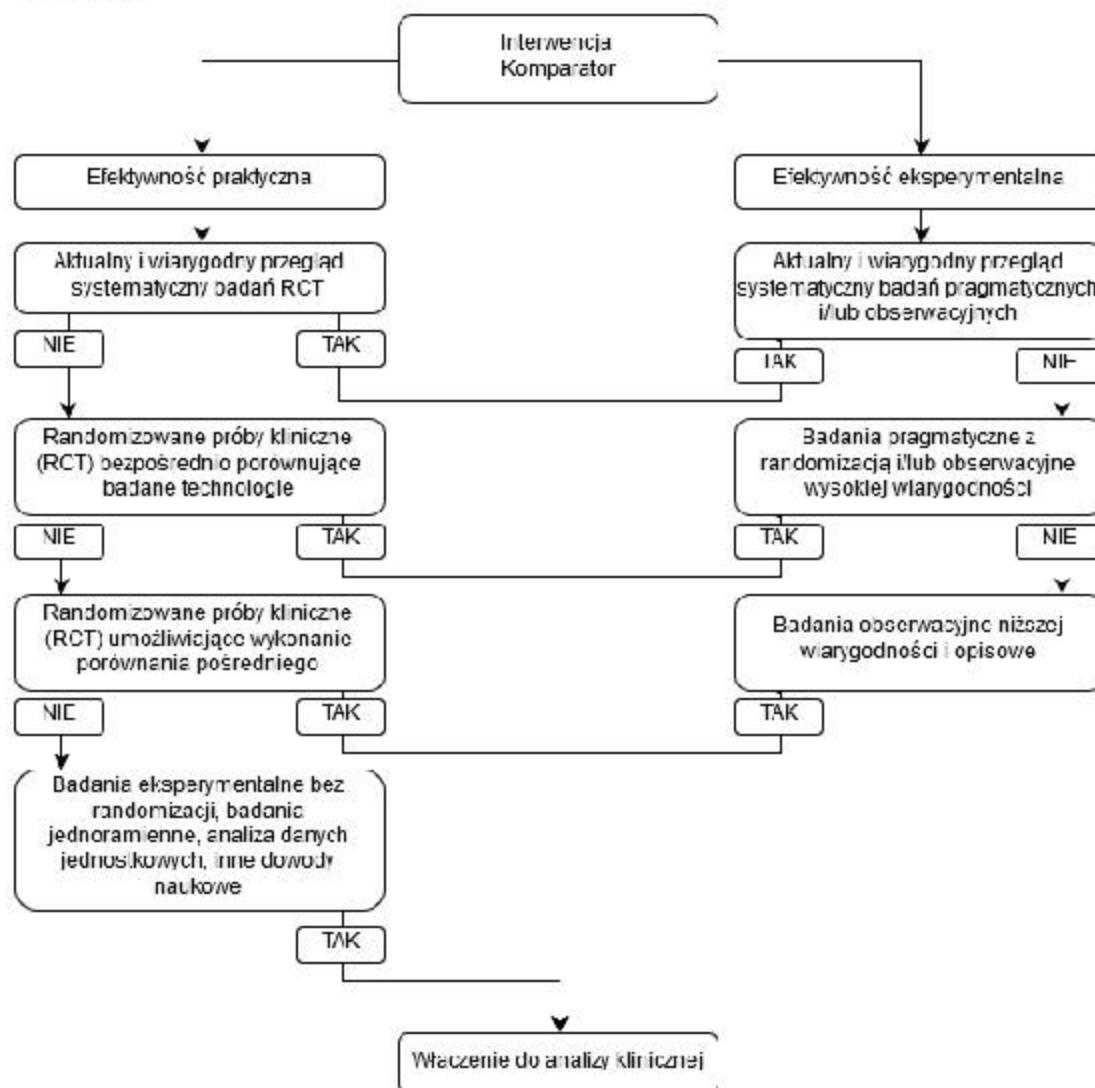
### 2.5.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykorzystano przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia zgodne ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. rozdz. 2.5.3 i 2.5.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwanie ograniczono do prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnie przeszukiwanie baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 5 marca 2020 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 3).

**Rys. 3. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.**



Źródło: Wytyczne AOTMiT 2016

### 2.5.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa dla interwencji włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;

- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
  - wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej jednej spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- populacja: niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni;
- interwencja: sześciokładnikowa szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW typu B, wirusowi polio i *Haemophilus influenzae* typu b: Hexacima<sup>®</sup>, Hexaxim<sup>®</sup>, Hexyon<sup>®</sup> lub dowolna szczepionka sześciokładnikowa skojarzona, w tym Hexacima<sup>®</sup>, Hexyon<sup>®</sup> lub Hexaxim<sup>®</sup>;
- komparator: dowolny;
- poszukiwane punkty końcowe: dowolne punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa szczepienia;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

#### 2.5.4 Kryteria wyłączenia z opracowania

Z analizy wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych powyżej, oraz dodatkowo z uwagi na:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- dostępność jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i abstraktów.

Wykluczono również prace, które w sposób wybiórczy raportowały wyniki z odnalezionych badań.

#### 2.5.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2.

Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków (■■■■■) według formularza zamieszczonego w aneksie (por. rozdz. 14.4). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 2.6.3.

#### 2.5.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania (■■■■■). Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza (■■■■■). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
  - cel pracy,
  - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
    - populację,
    - interwencję,

- rodzaj badań,
- oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
  - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie oraz
  - rodzaj włączonych badań,
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
  - skuteczności eksperymentalnej,
  - skuteczności praktycznej lub
  - bezpieczeństwa,
- wnioski autorów opracowania.

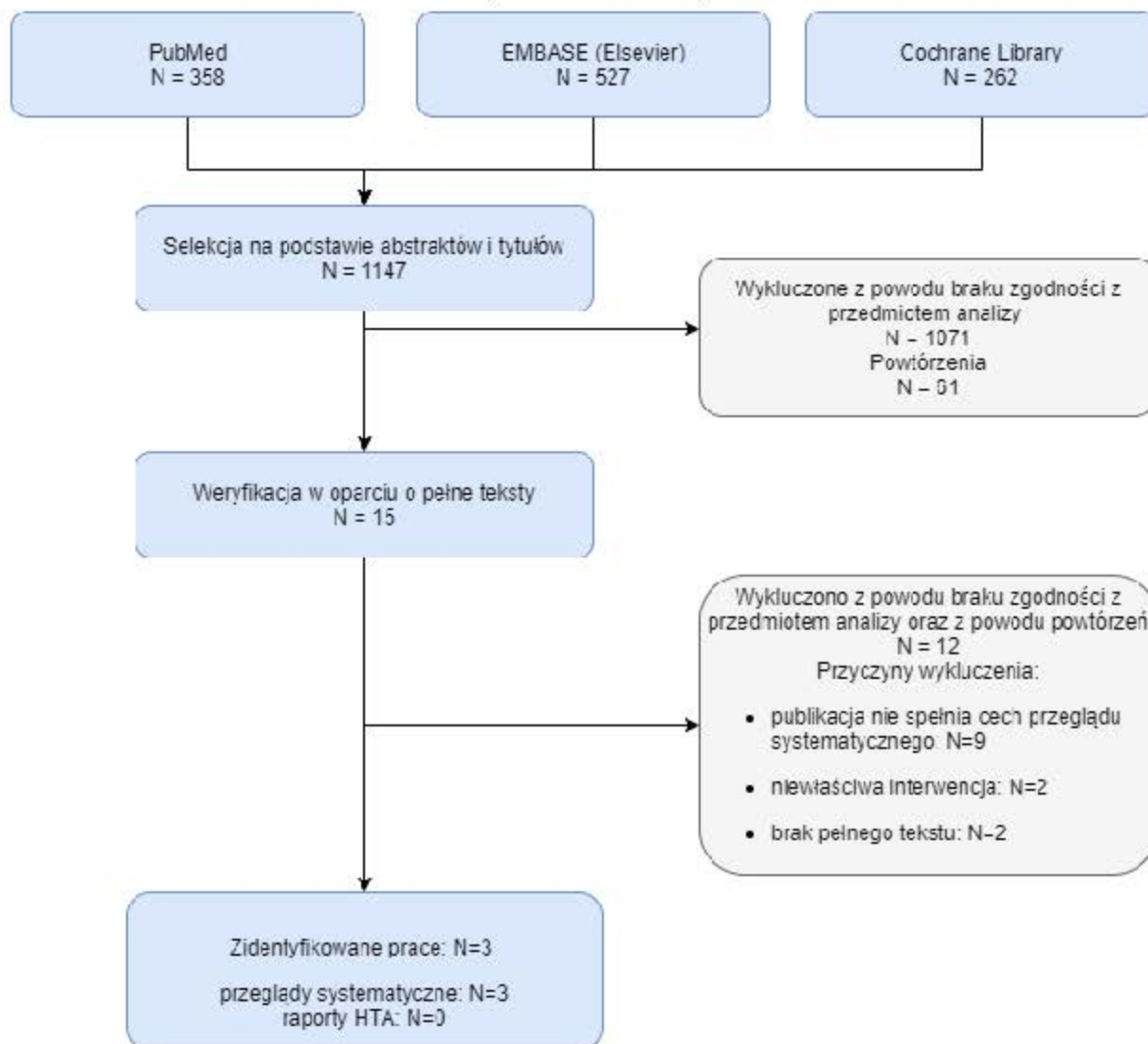
## 2.6 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

### 2.6.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa dla produktu Hexacima<sup>®</sup> oceniono wstępnie 1147 abstraktów. Po selekcji pod kątem tytułów i abstraktów, zidentyfikowano 15 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 2.5.3 i 2.5.4). W wyniku przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych nie odnaleziono dodatkowych raportów HTA dotyczący 6-składnikowej szczepionki skojarzonej. W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 12 zostało wykluczonych z niniejszej analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych włączono ostatecznie trzy przeglądy systematyczne. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 15.2.1 i 16.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 4). Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

**Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).**



## 2.6.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie trzy przeglądy systematyczne. Badania opisywano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016] (por. Tab. 107). W przytoczonych badaniach nie przeprowadzono metaanalizy, a jedynie analizę jakościową (rodzaj badania IB wg wytycznych AOTMiT). Najbardziej aktualnym przeglądem systematycznym jest Syed 2019 z datą odcięcia styczeń 2019 r. Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów przedstawiono w Tab. 5.

Tab. 5. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Bulik 2018	11.2016; Pub-Med	IB	przedstawienie profilu bezpieczeństwa szczepionki sześcioskładnikowej na podstawie wyników RCT opublikowanych między latami 2000 a 2016	noworodki	szczepionka sześcioskładnikowa	RCT	dotyczące bezpieczeństwa	analiza jakościowa
McCormack 2013	1.01.2013; Medline, Embase	IB	przegląd szczepionki Hexacima <sup>®</sup> w szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym	noworodki oraz dzieci u których wykonano szczepienia pierwotne lub uzupełniające szczepionką Hexacima <sup>®</sup>	DTaP-IPV-Hep B-Hib (Hexacima <sup>®</sup> )	duże badania, z prawidłowo przeprowadzoną kontrolą oraz analizą statystyczną	immunogenność, skuteczność oraz reaktogenność	analiza jakościowa
Syed 2019	15.01.2019; Medline, Embase, PubMed	IB	aktualizacja przeglądu immunogenności, reaktogenności i bezpieczeństwa szczepionki Hexacima <sup>®</sup> jako szczepienie pierwotne i uzupełniające przeciwko głównym dziecięcym chorobom infekcyjnym z perspektywy europejskiej	brak informacji	DTaP-IPV-Hep B-Hib (Hexacima <sup>®</sup> )	brak informacji	brak informacji	analiza jakościowa

\* Klasyfikacja doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT [AOTMiT 2016]

DTaP – szczepionka przeciwko błonicy tężcowi, krztuścowi z bezkomórkowym komponentem krztuśca; Hep B – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – inwazyjne zakażenie wywołane przez Haemophilus influenzae typu b; IPV – poliomyelitis; RCT – randomizowane badanie kliniczne;

### 2.6.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] dokładnie opisanej w rozdz. 19. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania, której podsumowanie zamieszczono poniżej (por. Tab. 6), przedstawiono w rozdz. 20. Wszystkie włączone opracowania otrzymały ogólnie krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej.

**Tab. 6. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.**

Opracowanie	Ocena
Bulik 2018	krytycznie niska
McCormack 2013	krytycznie niska
Syed 2019	krytycznie niska

### 2.6.4 Wyniki z opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

#### 2.6.4.1 Bulik 2018

Do badania Bulik 2018 włączono 15 badań RCT. Włączono prace, w których oceniano bezpieczeństwo dowolnej szczepionki sześcioskładnikowej (Infanrix hexa<sup>®</sup>, Hexavac<sup>®</sup>, Haxaxim<sup>®</sup>). Łącznie we wszystkich włączonych badaniach oceniono 6618 pacjentów. W opracowaniu nie przeprowadzono metaanalizy danych, przedstawiono jedynie analizę jakościową wyników. Celem opracowania było zestawienie wyników dla różnych interwencji, nie zaś zidentyfikowanie różnic pomiędzy nimi. Na podstawie zestawionych wyników oceniono, że szczepionka sześcioskładnikowa jest dobrze tolerowana, zarówno jako szczepienie pierwotne, jak i uzupełniające. Wśród całkowitej ocenionej populacji 6618 pacjentów ciężkie zdarzenie niepożądane związane ze szczepieniem pojawiło się jedynie u 4 osób.

#### 2.6.4.2 McCormack 2013

Do badania McCormack 2013 włączono 11 badań. Uwzględniono badania porównujące szczepionkę Hexacima<sup>®</sup> z innymi dostępnymi szczepionkami. Komparatorami były:

- szczepionka czteroskładnikowa CombAct-Hib<sup>™</sup>,
- szczepionka pięcioskładnikowa Tritrix-Hep B<sup>™</sup>/Hib,
- szczepionka pięcioskładnikowa Pentaxim<sup>®</sup>,
- szczepionka sześcioskładnikowa Infanrix hexa<sup>®</sup>.

Celem opracowania było zestawienie wyników dla różnych interwencji, nie zaś zidentyfikowanie różnic pomiędzy nimi. Na podstawie zestawionych wyników oceniono, że szczepionka Hexacima<sup>®</sup> zapewnia skuteczną seroprotekcję oraz serokonwersję przeciwko sześciu głównym chorobom dziecięcym jednocześnie, zarówno jako szczepienie podstawowe, jak i przypominające. Szczepionka dodatkowo oferuje korzyści i wygodę stosowania całkowicie płynnego, gotowego do wykorzystania preparatu.



### **2.6.4.3 Syed 2019**

W przeglądzie zidentyfikowano szereg badań (brak jest dokładnych wyników wyszukiwania i selekcji), w których oceniano szczepionkę Hexacima®. W przeglądzie skupiono się na przytoczeniu badań oceniających technologię i ich wyników. Raportowano najważniejsze wyniki dotyczące immunogenności, reakto-genności i bezpieczeństwa szczepionki, zarówno z badań jednoramiennych, jak i badań porównujących z innymi dostępnymi szczepieniami. Przeprowadzono jedynie analizę jakościową wyników. W opracowaniu brak jest wyników dla porównania szczepionki Hexacima® i trzyskładnikowej DTwP+IPV+Hib+HB.

## **2.7 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych**

We włączonych opracowaniach wtórnych nie przeprowadzono analizy ilościowej wyników. Przedstawiono jedynie wyniki dla skuteczności (serokonwersji i seroprotekcji) oraz bezpieczeństwa ocenianej interwencji w zestawieniu z wynikami dla innych technologii. Nie przedstawiono również wyników porównań poszczególnych technologii w poszczególnych badaniach. Wyniki przeglądu wskazują zatem jedynie na odpowiedni poziom serokonwersji/seroprotekcji oraz bezpieczeństwa szczepionki sześćskładnikowej nie odnosząc się jednak do wyników dla innych dostępnych szczepień.

## 3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

### 3.1 Metodyka

#### 3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 14.2. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbowując i korygując strategię. Ostatnie przeszukanie ww. stron wykonano 5 marca 2020 r.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne. Te pierwsze włączano do analizy skuteczności eksperymentalnej, te drugie do analizy skuteczności praktycznej. Oba rodzaje wykorzystano w analizie bezpieczeństwa.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukanie rejestrów badań klinicznych:

- [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov),
- [clinicaltrialsregister.eu](http://clinicaltrialsregister.eu)

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 9.03.2020 r.). Szukano badań uwzględniających szczepionkę Hexaxim®/Hexacima®/Hexyon®. W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejska Agencja Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) /EudraVigilance,
- Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *U.S. Food and Drug Administration*) /MedWatch,
- DrugLib.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 9.03.2020 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 18.

### 3.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 6 marca 2030 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 3).

### 3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Do analizy skuteczności, bezpieczeństwa oraz immunogenności dla interwencji włączono badania, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni;
- interwencja: sześcioskładnikowa szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW typu B, wirusowi polio i *Haemophilus influenzae* typu b: Hexacima<sup>®</sup>, Hexaxim<sup>®</sup>, Hexyon<sup>®</sup>; w przypadku gdy publikacja zawierała porównanie ze szczepionką trzyskładnikową, nie definiowano konkretnego produktu szczepionki sześcioskładnikowej;
- komparator: pięcioskładnikowa szczepionka skojarzona lub trzyskładnikowa szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi;
- poszukiwane punkty końcowe: dowolne punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa szczepienia;
- metodyka badania:
  - badania RCT oraz interwencyjne badania porównawcze,
  - badania obserwacyjne porównawcze, analizy porównawcze badań jednoramiennych: klinicznych i obserwacyjnych,
  - analizy *post-hoc* dla porównania sześcioskładnikowej szczepionki ze szczepionką trzyskładnikową;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

Ponieważ wstępne wyniki przeglądu wskazują na konieczność przeprowadzenia analizy klinicznej w oparciu o porównanie pośrednie (przez wspólny komparator – pięcioskładnikową szczepionkę skojarzoną) w kryteriach włączenia badań do niniejszego przeglądu jako komparator uwzględniono dodatkowo tę szczepionkę.

Ze względu na brak badań obserwacyjnych przeprowadzonych jedynie dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup>, do niniejszego raportu włączano wszystkie badania, w których interwencją była szczepionka sześcioskładnikowa (niezależnie od wykorzystanego produktu). Dodatkowo włączono wszystkie badania dla szczepionki sześcioskładnikowej (niezależnie od produktu) w przypadku, gdy porównywano się w nich ze szczepionką trzyskładnikową (DTP).

Odnalezione badania Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa zostały uwzględnione również w analizie dodatkowej w ramach bezpośredniego porównania ze szczepionką 5w1.

### 3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych powyżej oraz dodatkowo z uwagi na:

- metodykę badań:
  - artykuły przeglądowe i poglądowe,
  - opisy przypadków, serie przypadków (do 10 pacjentów),
  - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
  - opracowania wtórne,
  - listy do redakcji,
  - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania),
- oceniane punkty końcowe: wykluczono badania, w których oceniano stopień akceptacji/poparcia dla szczepienia.

### 3.1.5 Ocena jakości informacji

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego:

- dla badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 21,
- dla badań kohortowych bez randomizacji – z zastosowaniem skali NOS, którą szczegółowo opisano w rozdz. 22.

Publikacje oceniono również pod kątem

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,

- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy (■■■■■■■■■■). W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOT-MiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 107.

### 3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

## 3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji

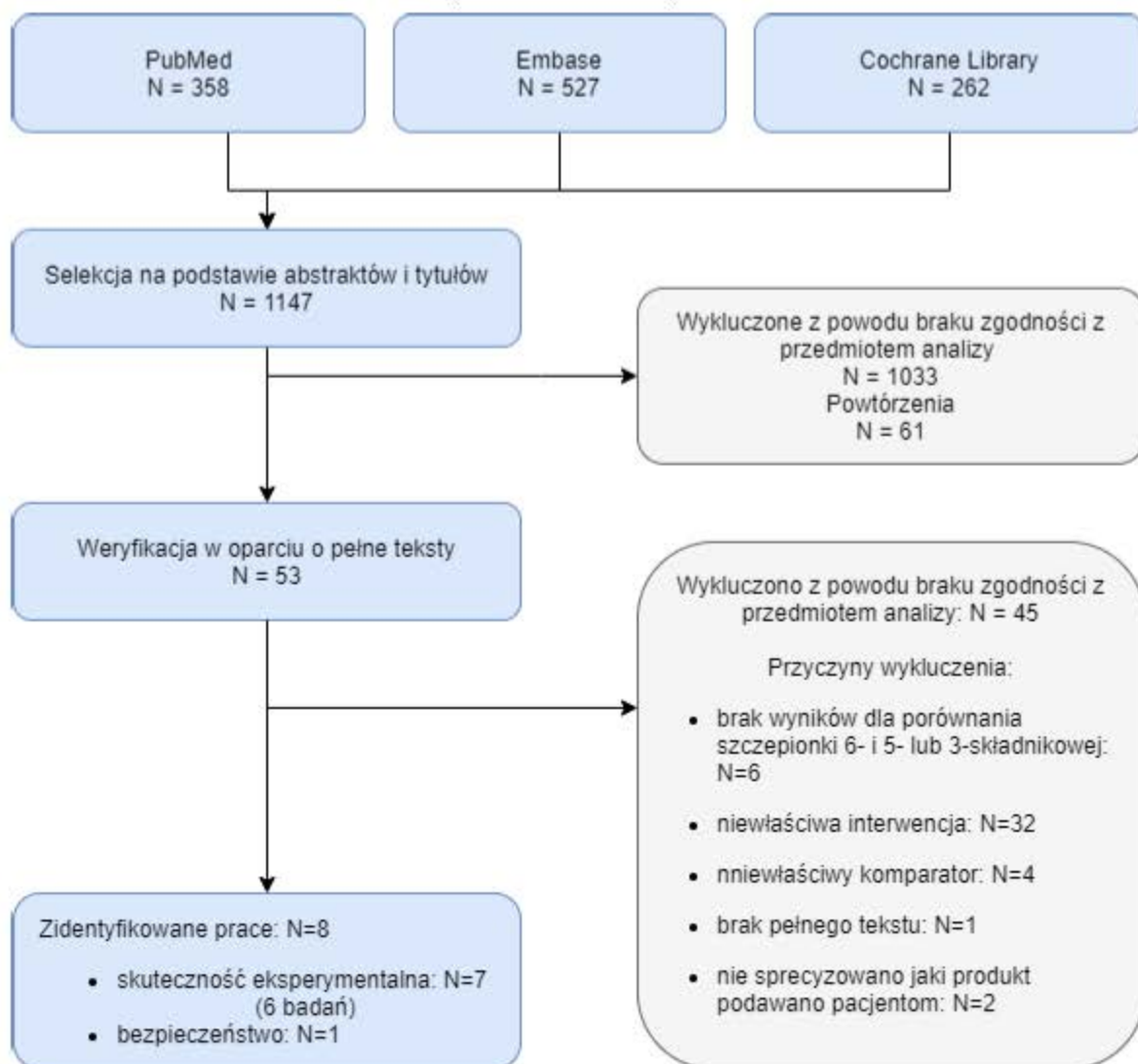
### 3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup> oceniono wstępnie 1147 abstraktów. Po selekcji na podstawie tytułów i abstraktów zidentyfikowano 53 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 45 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono 7 badań (w 8 publikacjach). Jedno spośród zidentyfikowanych zostało włączone tylko do poszerzonej analizy bezpieczeństwa – badanie obserwacyjne. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 15.2.2 i 16.2.2. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (por. 3.1.3).

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 5). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 24.

Rys. 5. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).



### 3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) i [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) (por. Tab. 7 i Tab. 8). Odnaleziono pięć badań, które zostały wykluczone z niniejszego przeglądu. Wszystkie badania nie spełniały kryteriów włączenia.

Tab. 7. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukiwania: 9.03.2020 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania
badania wykluczone				
1.	NCT02428491	Immunogenicity and Safety of Sanofi Pasteur's Combined Vaccine Given as a Three-Dose Primary Series at 2, 3,4 Months of Age and Followed by a Booster Dose Given at 16	brak	zakończone

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania
		to 17 Months of Age in Vietnamese Infants Who Previously Received a Dose of Hepatitis B Vaccine at Birth or Within 1 Week After Birth		
2.	NCT02610348	Anti-Hep B Antibodies at Age 12 to 18 Months After Hep B Vaccine at Birth and DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Hexavalent Vaccine Concomitantly With Prevenar® at 2, 4 and 6 Months of Age	brak	zakończono
3.	NCT01948193	Study of DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Combined Vaccine in Indian Infants Previously Given a Dose of Hepatitis B Vaccine at Birth	tak	zakończono
4.	NCT02697474	Anti-Hep B Antibodies at Age 9 to 10 Years After Hep B Vaccine at Birth and DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Hexavalent Vaccine.	brak	zakończono
5.	NCT02817451	DTaP-IPV-HB-PRP-T Combined Vaccine as a Primary Series and a Second Year of Life Booster in HIV-Exposed Infected and Uninfected Infants	brak	zakończono

**Tab. 8. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukiwania: 9.03.2020 r.**

Nr	Numer Eu-draCT	Tytuł	Wyniki	Status badania
badania wykluczone				
1.	2013-003267-55	An international, multicenter, open-label, one-arm study in 150 infants vaccinated with a 3-dose primary series of the DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine in the Russian Federation and Poland.	tak	zakończono
2.	2017-004181-10	Immunogenicity and Safety of Sanofi Pasteur's DTaP-IPV-HB-PRP-T Combined Vaccine Given as a Three-Dose Primary Series at 2, 3, 4 Months of Age and Followed by a Booster Dose Given at 16 to 17 Months of Age in Vietnamese Infants Who Previously Received a Dose of Hepatitis B Vaccine at Birth or within 1 Week after Birth	tak	zakończono
3.	2012-001055-39	Immunogenicity and Safety Study of a Hexavalent DTaP-IPV-HB-Hib Combined Vaccine in a 3-dose Primary Series in Healthy Infants in Europe	tak	zakończono
4.	2012-001042-18	Booster Effect and Safety of a DTaP-IPV-Hib Combined Vaccine, with or without Hep B, in Healthy Subjects 11 to 18 Months of Age Who Received a Hexavalent or Hexavalent/Pentavalent Combined Vaccine during the Primary Series	tak	zakończono

### 3.2.3 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

Włączono 7 badań (8 publikacji), spośród których pięć randomizowanych badań kontrolowanych włączono do porównania pośredniego w analizie podstawowej skuteczności klinicznej oraz w analizie dodatkowej. Jedno badanie obserwacyjne (dwie publikacje: Duszyński 2016 i Duszyński 2019) zostało włączone jedynie do analizy bezpieczeństwa (tylko takie punkty końcowe były raportowane). Badanie typu *post-hoc* zostało dodatkowo uwzględnione w analizie podstawowej skuteczności.

Publikacja Tregnaghi 2012 obejmuje fazę dawki uzupełniającej badania Tregnaghi 2011.

Badanie Macias 2012 uwzględniono w dodatkowym porównaniu pośrednim przez DTwP-Hep B//Hib, ponieważ umożliwiło ono analizę pośrednią dla tego typu szczepionki trzyskładnikowej (z pełnokomórkowym komponentem krztuśca), która jest stosowana w Polsce. Należy jednak zaznaczyć, że porównanie to jest obarczone wieloma ograniczeniami.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu (por. Tab. 9). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 24.



Tab. 9. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy <sup>#</sup>	Liczba ośrodków, kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
randomizowane badanie kontrolowane							
Ceyhan 2017	randomizowane, niezaślepienie badanie z aktywną próbą kontrolną; IIA	<i>non-inferiority</i>	jeden ośrodek w Turcji	DTaP-IPV-HB-PRP-T (Hexacima <sup>®</sup> ), N=155	DtaP-IPV//PRP-T (Pentaxim <sup>®</sup> )+HB (Engerix B <sup>®</sup> ), N=155	zdrowe noworodki	brak
Kim 2017	randomizowane, niezaślepienie badanie z aktywną próbą kontrolną; IIA	<i>non-inferiority</i>	18 ośrodków w Korei	DtaP-IPV-HB-PRP-T (Hexacima <sup>®</sup> ), N=1422	DtaP-IPV//PRP-T (Pentaxim <sup>®</sup> )+HB (Euvax B <sup>®</sup> ), N=131	zdrowe noworodki	Sanofi Pasteur, Lyon, France
Macias 2012	randomizowane, niezaślepienie badanie z aktywną próbą kontrolną; IIA	<i>superiority</i>	2 ośrodki w Peru i Meksyku	DTaP-IPV-Hep B-PRP-T (Hexacima <sup>®</sup> ), N=132	DTwP-Hep B//Hib (Tritanrix-Hep B/Hib), IPV (Imovax Polio)	zdrowe noworodki	Sanofi Pasteur
Tregnagli 2011	randomizowane, niezaślepienie badanie z aktywną próbą kontrolną; IIA	<i>non-inferiority</i>	jeden ośrodek w Argentynie	DTaP-IPV-HB-PRP-T (Hexacima <sup>®</sup> ), N=312	DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim <sup>®</sup> )+HB (Engerix B <sup>®</sup> ), N=312	zdrowe noworodki	brak informacji
Tregnagli 2012	randomizowane, niezaślepienie badanie z aktywną próbą kontrolną; IIA; kontynuacja badania Tregnagli 2011	<i>non-inferiority</i>	jeden ośrodek w Argentynie	DTaP-IPV-HB-PRP-T (Hexacima <sup>®</sup> ), N=231	DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim <sup>®</sup> )+HB (Engerix B <sup>®</sup> ), N=223	zdrowe noworodki	brak informacji
badanie obserwacyjne							
Duszyński 2016 Duszyński 2019	rejestr; IIIB	brak	Australian Childhood Immunisation Register (ACIR)	DTaP-HepB-IPV-Hib (brak informacji o produkcie), N=748 707	DTaP (brak informacji o produkcie), N=856 217	noworodki którym podano szczepionki: trzyskładnikową, czteroskładnikową lub sześćcio-	brak informacji

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy <sup>#</sup>	Liczba ośrodków, kraj	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponso- rów
						składnikową pomiędzy 01.1999 a 12.2010	
analiza post-hoc							
Poolman 2001	analiza post-hoc	brak	brak informacji o ośrodkach, USA, Niemcy	DTaP-HBV-IPV/Hib, N=124	DTaP + HBV +IPV + Hib (OmniHIB <sup>®</sup> ), N=124	zdrowe noworodki	brak informacji

\* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016],

<sup>#</sup> *superiority, non-inferiority, equivalence,*

DTaP – szczepionka przeciwko błonicy tężcowi, krztuścowi z bezkomórkowym komponentem krztuśca; WZW B, HB, HepB, HBV – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – inwazyjne zakażenie wywołane przez *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca;

### 3.2.4 Ocena jakości danych

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 3.2.5.

Do niniejszego przeglądu włączono pięć badań RCT z aktywną próbą kontrolną, jedno badanie obserwacyjne oraz analizę post-hoc. Badania RCT były z reguły jednoosrodkowe, z wyjątkiem badania Kim 2017 i Macias 2012.

W żadnym z badań nie zaślepiano pacjentów i badaczy (w dwóch zaślepiono ocenę efektów). Zaślepienie pacjentów i badaczy w większości badań nie było możliwe ze względu na konieczność przeprowadzenia innych procedur przy obu technologiach – różna ilość wstrzykiwań. Jednak zaślepienie nie powinno mieć znacznego wpływu na wyniki badań (skuteczność oceniano przez pomiar przeciwciał we krwi).

Do analizy skuteczności włączono jedynie badania RCT i *post-hoc* (brak punktów końcowych dotyczących skuteczności w badaniu obserwacyjnym), natomiast do analizy bezpieczeństwa włączono wszystkie badania.

Do badań włączono od 100 do ok 1500 pacjentów w poszczególnych grupach (z wyjątkiem rejestru Duszyński, który obejmował ponad 700 tys. pacjentów w jednej grupie). W badaniach RCT przeprowadzono analizę statystyczną typu *non-inferiority* (tylko w jednym była to analiza typu *superiority*).

Wszystkie badania RCT były zaprojektowane w celu oceny immunogenności szczepionek, a więc materiał do oceny skuteczności pobierano po 30 dniach od podania dawki (trzeciej dawki szczepienia pierwotnego lub dawki uzupełniającej). Dodatkowo przeprowadzono obserwację bezpieczeństwa technologii w ciągu 7 i 30 dni od każdego podania.

W badaniach wyniki oceniano zwykle w populacji *per-protocol*. Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania sięgała 14 w badaniu Ceyhan 2017.

W większości publikacji brak jest informacji na temat sponsora badania. W dwóch sponsorem była firma Sanofi Pasteur.

### 3.2.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg. Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu Kim 2017 oraz Macias 2012 oceniono na nieznane, w pozostałych badaniach oceniane ryzyko określono jako wysokie (por. Tab. 10).

**Tab. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji.**

Badanie	Ceyhan 2017	Kim 2017	Macias 2012	Tregnaghi 2011	Tregnaghi 2012
Randomizacja	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane	nieznane

Badanie	Ceyhan 2017	Kim 2017	Macias 2012	Tregnaghi 2011	Tregnaghi 2012
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	wysokie	niskie	niskie	wysokie	wysokie
Niekompletne dane zaadresowane	nieznane	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	wysokie	nieznane	nieznane	wysokie	wysokie

Jakość badania retrospektywnego Duszyński 2016/Duszyński2019 oceniono, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, w skali NOS na 7 punktów (por. Tab. 11).

**Tab. 11. Ocena jakości badania bez randomizacji dla interwencji za pomocą kwestionariusza NOS.**

Pytanie	Duszyński
<b>Dobór pacjentów</b>	
Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik.	1 pkt
Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik*.	1 pkt
W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	1 pkt
Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania.	1 pkt
<b>Czynniki zakłócające</b>	
Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	1 pkt
<b>Ocena efektów zdrowotnych</b>	
Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	1 pkt
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	1 pkt
Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	0 pkt
<b>ŁĄCZNIE (maks. 9 pkt)</b>	<b>7 pkt</b>

Brak jest możliwości oceny wiarygodności badania post-hoc, jakim jest praca Poolman 2001.

## 4 Przegląd badań pierwotnych dla komparatora

### 4.1 Metodyka

#### 4.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz przedstawiono w rozdz. 14.3. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbowując i korygując strategię. Ostatnie przeszukanie ww. stron wykonano 9 marca 2020 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Wyszukiwanie dla komparatora zdecydowano ograniczyć do badań RCT, co wpłynęło na zwiększenie jego swoistości.

#### 4.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 4.1.3 i 4.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 9 marca 2020 r.

#### 4.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni;
- interwencja: dowolna pięcioskładnikowa szczepionka skojarzona (przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi oraz dwoma spośród: WZW typu B, wirus polio i Haemophilus influenzae typu b) oraz jednoskładnikowa szczepionka;
- komparator: trzyskładnikowa szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi oraz osobne szczepionki przeciwko WZW typu B, wirus polio i Haemophilus influenzae typu b;

- poszukiwane punkty końcowe: dowolne punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa szczepienia;
- metodyka badania:
  - włączano badania RCT oraz interwencyjne badania porównawcze;
- nie ograniczano horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

#### 4.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy skuteczności i bezpieczeństwa wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych powyżej oraz dodatkowo z uwagi na:

- interwencję lub komparator: wykluczono badania, w których przynajmniej w jednym z ramion predefiniowanego komparatora lub interwencji nie uwzględniono wszystkich szczepionek przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi, WZW typu B, wirusowi polio i *Haemophilus influenzae* typu b;
- metodykę badań:
  - artykuły przeglądowe i pogładowe,
  - opisy przypadków, serie przypadków,
  - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
  - opracowania wtórne,
  - listy do redakcji,
  - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania),
  - doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych i abstraktów,
- oceniane punkty końcowe: wykluczono badania, w których oceniano stopień akceptacji/poparcia dla szczepienia.

#### 4.1.5 Ocena jakości informacji

Do przeglądu dla wszystkich komparatorów włączono tylko badania RCT, zatem ich jakość oceniono, wg wytycznych AOTMiT, zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 21.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,

- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwoje badaczy (■■■■■■). W przypadku braku zgodności dyskusja była prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOT-MiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 107.

#### **4.1.6 Strategia ekstrakcji danych**

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■■) pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

## **4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatora**

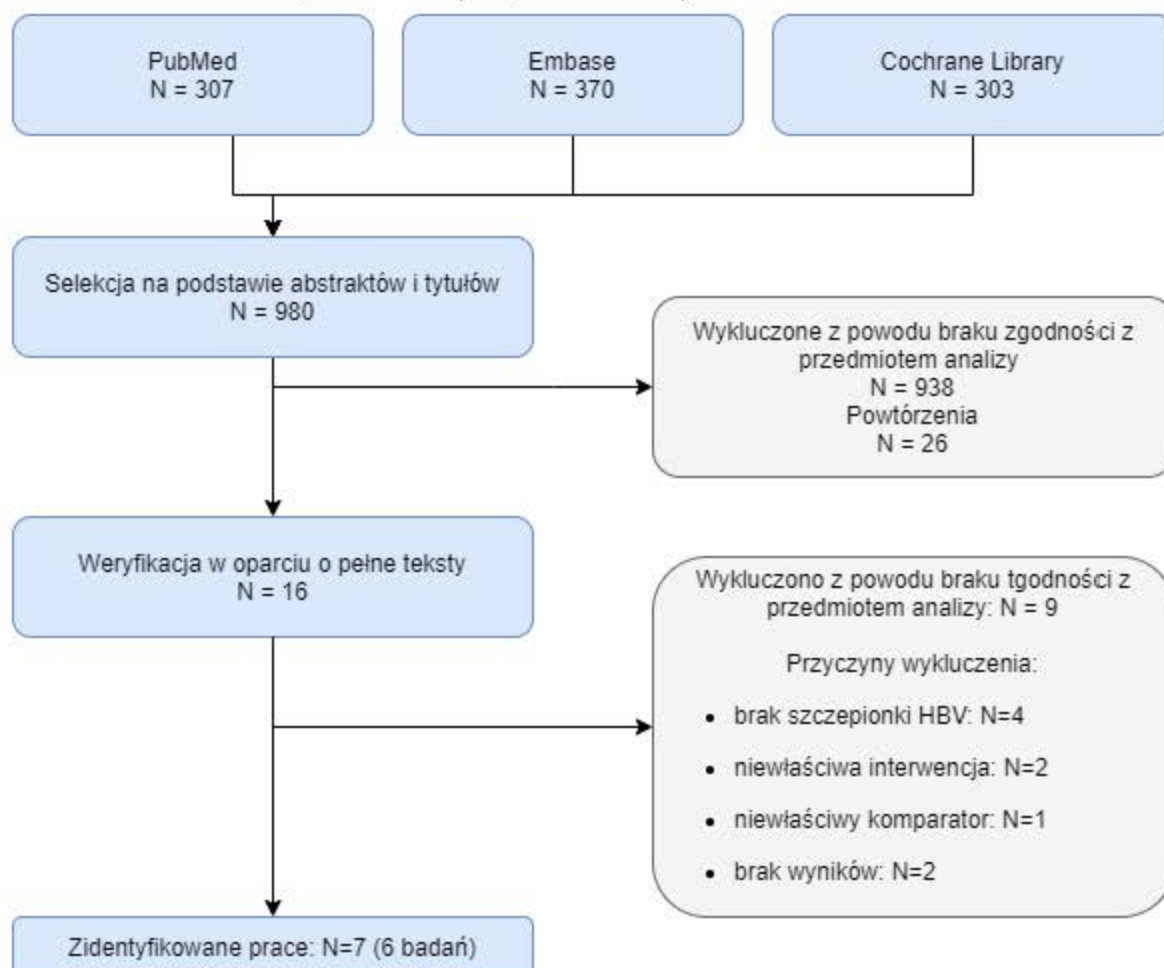
### **4.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań**

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla komparatora oceniono wstępnie 953 abstrakty. Po selekcji na podstawie tytułów i abstraktów zidentyfikowano 16 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. 4.1.3 i 4.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 9 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono 6 badań (w 7 publikacjach). Trzy z badań dotyczyły innej szczepionki pięcioskładnikowej niż w odnalezionych badaniach dla interwencji. Badania zatem nie zostaną uwzględnione w dalszej analizie. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 15.3 i 16.3.

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 6). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..**

**Rys. 6. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatora – badania pierwotne (diagram PRISMA).**



#### 4.2.2 Charakterystyka badań włączonych

Odnaleziono łącznie 7 publikacji (6 badań), w których porównano szczepionkę pięcioskładnikową ze szczepionką trzyskładnikową. Do dalszej analizy zostały włączone trzy badania, w których uwzględniono szczepionkę pięcioskładnikową przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (bezkomórkowy komponent), wirusowi polio i Haemophilus influenzae typu b, szczepionka przeciwko WZW typu B była podawana osobno oraz jedno badanie przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (pełnokomórkowy komponent), Haemophilus influenzae typu b i WZW B (szczepionka przeciwko IPV podawana osobno). Jedno badanie (Nolan 2001) włączono również do porównania dodatkowego przez szczepionkę DTwP-Hib-HB. Wybór wynikał z odnalezionych badań dla porównania szczepionki sześcioskładnikowej i pięcioskładnikowej.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu (por. Tab. 12). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 24.



Tab. 12. Skrócona charakterystyka badań włączonych do przeglądu dla komparatora.

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy <sup>#</sup>	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
Chatterjee 2012	otwarte badanie RCT, IIA	<i>non-inferiority</i>	38 ośrodków w USA	DTaP-IPV/Hib (Pentacel <sup>®</sup> ) + HB (Recombivax HB <sup>®</sup> lub Energix B <sup>®</sup> ); N=1083	DTaP (Daptacel <sup>®</sup> ) + Hib (ActHib <sup>®</sup> ) + IPV (IPOL <sup>®</sup> ) + HB (Recombivax HB <sup>®</sup> lub Energix B <sup>®</sup> ); N=538	zdrowe noworodki	Sanofi Pasteur Inc.
Guerra 2009	otwarte badanie RCT, IIA	<i>non-inferiority</i>	31 ośrodków w USA	DTaP5-IPV-Hib (Pentacel <sup>®</sup> ) + HB; N=485	DTaP5, IPV (IPOL <sup>®</sup> ), Hib (ActHib <sup>®</sup> ); N=1454	zdrowe noworodki	Sanofi Pasteur Inc.
Li 2011 (Li 2011a i Li 2011b)	otwarte badanie RCT, IIA	<i>non-inferiority</i>	brak informacji o liczbie ośrodków, Chiny	DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim <sup>®</sup> ) + HB; N=528	DTaP + IPV (Imovax <sup>®</sup> ) + PRP-T (ActHib <sup>®</sup> ) + HB; N=264	zdrowe noworodki	Sanofi Pasteur Inc.
Nolan 2001	dwa równoległe badania RCT: zaślepione i otwarte, IIA	equivalence	brak informacji o liczbie ośrodków, Australia	DTwP-liqHib-HB +OPV; N=604	DwTP (DTP-lic)+HB-Hib (IyoHib)+OPV; N=450	zdrowe noworodki	brak
Partridge 2007	otwarte badanie RCT, IIA	brak informacji	31 ośrodków w USA	DTaP-HepB-IPV (Pediarix <sup>®</sup> ) + Hib (HibTITER <sup>®</sup> ); N=667	DTaP (Infanrix <sup>®</sup> ) + HB (Engerix-B <sup>®</sup> ) + Hib (HibTITER <sup>®</sup> ) + IPV (IPOL <sup>®</sup> ); N=333	zdrowe noworodki	brak
Yeh 2001	otwarte badanie RCT, IIA	<i>non-inferiority</i>	brak informacji o liczbie ośrodków, USA	DTaP-HB-IPV + Hib (Omnihib <sup>®</sup> ); N=100	DTaP (Infanrix <sup>®</sup> ) + HB (Engerix-B <sup>®</sup> ) + Hib (Omnihib <sup>®</sup> ) + IPV (IPOL <sup>®</sup> ); N=98	zdrowe noworodki	grant od GSK Biologicals

Na szaro opisano badania, które nie zostały dalej włączone do analizy.

\* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016],

<sup>#</sup> *superiority, non-inferiority, equivalence,*

DTP – szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi; DTap – szczepionka przeciwko błonicy tężcowi, krztuścowi z bezkomórkowym komponentem

Badanie	Rodzaj badania*	Testowanie hipotezy <sup>#</sup>	Liczba ośrodków wykonujących badanie	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja	Lista sponsorów
---------	-----------------	----------------------------------	--------------------------------------	-----------------------	------------	-----------	-----------------

krztuśca; DTaP5 – szczepionka przeciwko błonicy tężcowi, krztuścowi z 5-antygenowym bezkomórkowym komponentem krztuśca; Hib – inwazyjne zakażenie wywołane przez *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; n.d. – nie dotyczy; PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca; RCT – randomizowane badanie kliniczne; WZW B, HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B;

### 4.2.3 Ocena jakości danych

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 4.2.4.

Do niniejszego przeglądu włączono sześć otwartych RCT. Badania były z reguły wieloośrodkowe, o ile podawano taką informację.

Jedno z badań było zaślepione (tylko część badania), tylko w jednym zaślepiono ocenę efektów. Zaślepienie pacjentów i badaczy zwykle nie było możliwe ze względu na konieczność przeprowadzenia innych procedur przy obu technologiach – różna ilość wstrzykiwań. Jednak zaślepienie nie powinno mieć znacznego wpływu na wyniki badań (skuteczność oceniano przez pomiar przeciwciał).

Do badań włączono od 100 do 1500 pacjentów w poszczególnych grupach. W większości badań przeprowadzono analizę statystyczną typu *non-inferiority*, tylko w jednym analizę typu *equivalence*.

Wszystkie badania RCT były zaprojektowane w celu oceny immunogenności szczepionek, a więc materiał do oceny skuteczności pobierano po 30 dniach od podania dawki (trzeciej dawki szczepienia pierwotnego lub dawki uzupełniającej). Dodatkowo przeprowadzono obserwację bezpieczeństwa technologii w ciągu 7 i 30 dni od każdego podania.

W badaniach wyniki oceniano zwykle w populacji *per-protocol*. Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania sięgała 94 w badaniu Chatterjee 2012 (lecz wciąż było to niecałe 9%).

Sponsorem badań (jeżeli taki występował) była firma Sanofi Pasteur lub GSK Biologicals.

### 4.2.4 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Przeprowadzono ocenę badań włączonych do dalszej analizy. Wszystkie publikacje oceniono na nieznanie ryzyko błędu systematycznego (por. Tab. 13).

**Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla komparatora.**

Badanie	Chatterjee 2012	Guerra 2009	Li 2011	Nolan 2001
Randomizacja	niskie	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	nieznane	niskie	nieznane	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	niskie	nieznane
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	nieznane	niskie	niskie

<b>Selektywne raportowanie</b>	niskie	niskie	niskie	niskie
<b>Ogólne ryzyko błędu</b>	<b>nieznane</b>	<b>nieznane</b>	<b>nieznane</b>	<b>nieznane</b>

## 5 Przegląd dodatkowy dla porównania szczepionek DTaP vs DTwP

### 5.1 Przegląd opracowań wtórnych

W przeprowadzonej w ramach niniejszego opracowania analizie możliwe było porównanie szczepionki sześcioskładnikowej Hexacima® ze szczepionką trzyskładnikową DTaP razem z pojedynczymi szczepionkami przeciwko IPV, Hib i HBV. Jest to nieco odmienne porównanie niż definiowane w PICOS. W ramach Programu Szczepień Ochronnych, który jest głównym komparatorem w analizie podawana jest szczepionka trzyskładnikowa z pełnokomórkowym komponentem krztuśca. Według opinii ekspertów klinicznych, wyrażonej podczas przeprowadzonego *advisory board*, szczepionki: bezkomórkowa i pełnokomórkowa różnią się znacząco, zarówno pod względem skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Aby określić te różnice zdecydowano się przeprowadzić dodatkowy przegląd systematyczny badań, w których porównano szczepionki zawierające pełnokomórkowy i bezkomórkowy komponent krztuśca. W pierwszym kroku zdecydowano się przeprowadzić wyszukiwanie w celu identyfikacji przeglądów systematycznych, w których omawiano ten problem. Zdecydowano, że badania te nie zostaną dołączone do porównania pośredniego ze względu na fakt, że tak złożone porównanie nie byłoby informatywne.

#### 5.1.1 Metodyka

##### 5.1.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, przedstawiono w rozdz. 14.4.1. Osobne dla każdej bazy strategię zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

##### 5.1.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykorzystano przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia (por. rozdz. 5.1.1.3 i 5.1.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████████). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwanie ograniczono do prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnie przeszukiwanie baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 10 marca 2020 r.

Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 3).

### **5.1.1.3 Kryteria włączenia do opracowania**

Do analizy włączono następujące opracowania wtórne:

- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury;
  - wyszukiwanie przeprowadzone w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;
  - co najmniej dwóch autorów

spełniające następujące kryteria:

- populacja: niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni;
- interwencja: szczepionka dowolnie skojarzona z bezkomórkowym komponentem krztuśca;
- komparator: szczepionka dowolnie skojarzona z pełnokomórkowym komponentem krztuśca;
- poszukiwane punkty końcowe: dowolne punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa szczepienia;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

### **5.1.1.4 Kryteria wyłączenia z opracowania**

Z analizy wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych powyżej, oraz dodatkowo z uwagi na:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
- protokół badania bez dostępnych wyników.

Wykluczono również prace, które w sposób wybiórczy raportowały wyniki z odnalezionych badań.

### **5.1.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych**

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2.

Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków (████████) według formularza zamieszczonego w aneksie (por. rozdz. 14.4). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 5.1.2.3.

### 5.1.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania (■). Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza (■). Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
  - cel pracy,
  - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
    - populację,
    - interwencję,
    - rodzaj badań,
    - oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
  - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie oraz
  - rodzaj włączonych badań,
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji lub komparatorów dotyczące:
  - skuteczności eksperymentalnej,
  - skuteczności praktycznej lub
  - bezpieczeństwa,
- wnioski autorów opracowania.

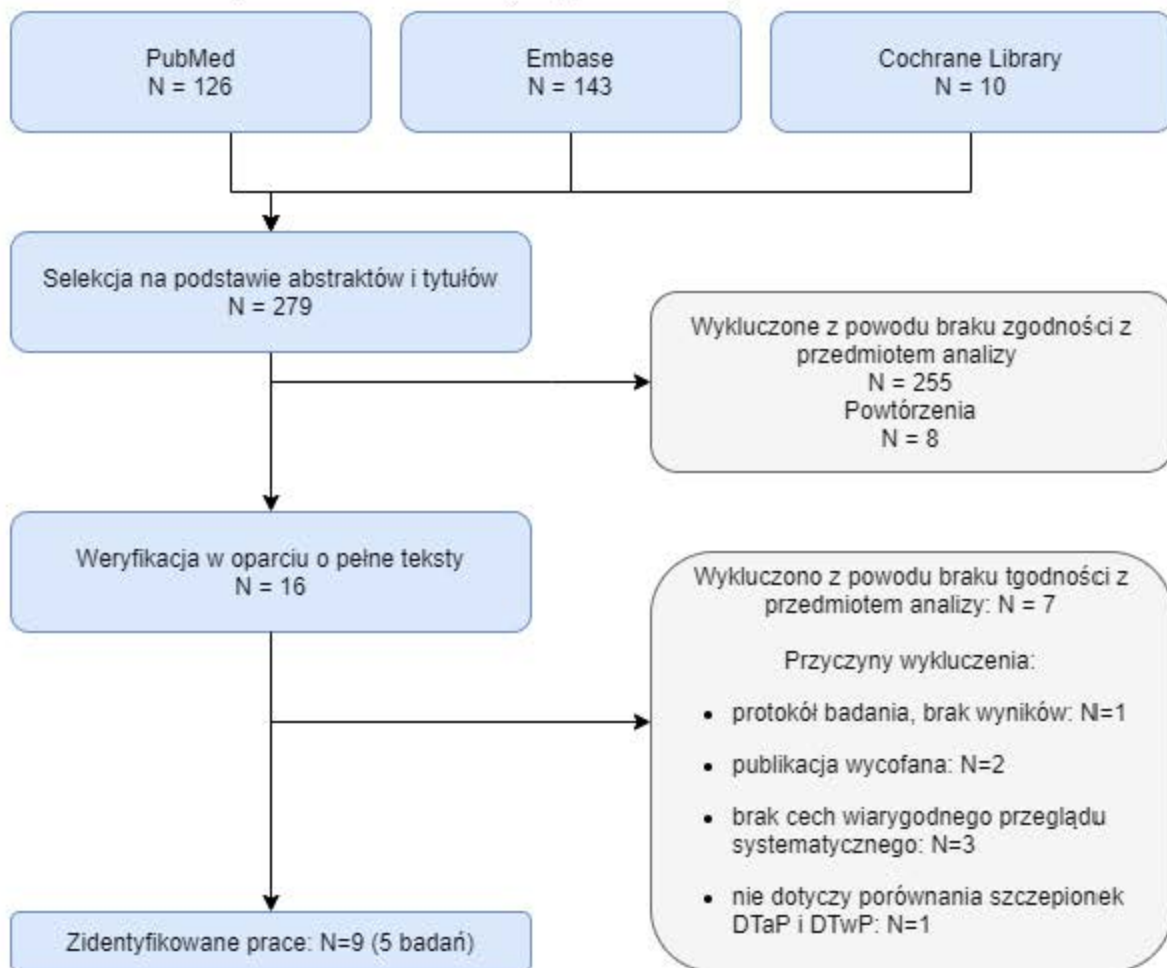
## 5.1.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych

### 5.1.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. skuteczności, bezpieczeństwa dla porównania szczepionek z pełnokomórkowym i bezkomórkowym komponentem krztuśca oceniono wstępnie 279 abstraktów. Po selekcji pod kątem tytułów i abstraktów, zidentyfikowano 16 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 5.1.1.3 i 5.1.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 7 zostało wykluczonych z niniejszej analizy.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych włączono ostatecznie pięć przeglądów systematycznych (w 9 publikacjach). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 15.2.1 i 16.2. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 7). Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 7. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla porównania szczepionek z pełnokomórkowym i bezkomórkowym komponentem krztuśca – opracowania wtórne (diagram PRISMA).



### 5.1.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono ostatecznie pięć przeglądów systematycznych. Badania opisywano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016] (por. Tab. 107). We wszystkich przytoczonych badaniach przeprowadzono metaanalizę (rodzaj badania IA wg wytycznych AOTMiT). Najbardziej aktualnym przeglądem systematycznym jest Petterson z datą odcięcia wrzesień 2017 r. Szczegółową charakterystykę włączonych przeglądów systematycznych przedstawiono w Tab. 14.



Tab. 14. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Intercwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Guo 2013	01.2012; Medline, Embase, CINAHL	IA	przegląd systematyczny populacyjnych badań postmarketingowych	nie sprecyzowano	szczepionki podawane w ramach narodowego programu	kontrolne badania rejestracyjne (ang. <i>post-marketing surveillance studies</i> )	zdarzenia niepożądane	metaanaliza
Jefferson 2003	12.2001; Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Biological Abstracts, Science Citation Index i OLDMEDLINE	IA	przegląd badań skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek DTP	nie sprecyzowano	szczepionka DTP podana w dowolnej dawce komparator: DT, placebo lub brak interwencji	badania RCT i quasi-randymizowane, kohortowe	wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	metaanaliza
Mansour-Ghanaei 2016	01.2014; Medline, EMBASE, EBM Reviews, CINAHL i PUBMED	IA	ustalenie skuteczności szczepionek oraz wstęp do analizy efektywności-kosztów szczepionki bezkomórkowej w Iranie	dzieci poniżej 6 lat, młodzież grupy ryzyka: pracownicy służby zdrowia, kobiety w ciąży	szczepionka z bezkomórkową komponentą krztuśca	badania RCT, quasi-RCT oraz badania immunogenności	skuteczność kliniczna (zapobieganie rozpoznaniu choroby), immunogenność	metaanaliza
Patterson	09.2017; Africa-Wide, CINAHL, ClinicalKey, CENTRAL, MEDLINE, PDQ-Evidence, Scopus, strona in-	IA	ocena częstości zdarzeń niepożądanych z immunizacją po pierwszej i kolejnych dawkach szczepienia	dzieci ≤6 lat, które otrzymały szczepionkę przeciwko krztuścowi	szczepionka przeciwko krztuścowi	badania kohortowe, typu case-control, przekrojowe, postrejestracyjne, RCT	zdarzenia niepożądane związane z immunizacją w ciągu 72 godzin od podania	metaanaliza

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
	ternetowa Science Biological Abstracts, strona internetowa Science Core Collection i WHOLIS			ścowi w schemacie pierwotnym				
Zhang	01.2014; CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, Biosis Previews, CINAHL	IA	odpowiedź na pytanie, czy szczepionki bezkomórkowe są równie skuteczne, co szczepionki pełnokomórkowe w ochronie dzieci przed krztuścem, lecz przy generowaniu mniejszej liczby zdarzeń niepożądanych	dzieci ≤6 lat	szczepionka z bezkomórkowym komponentem krztuśca; szczepionka skojarzona DTaP z bezkomórkowym komponentem krztuśca; komparator: szczepionka wP, DTwP, placebo lub DT	podwójnie randomizowane badania RCT z aktywną obserwacją	skuteczność szczepionki; liczba zdarzeń krztuśca	metaanaliza

\* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016],

DTP – szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi; DTaP – szczepionka przeciwko błonicy tężcowi, krztuścowi z bezkomórkowym komponentem krztuśca; DTwP – szczepionka skojarzona przeciwko błonicy, tężcowi oraz krztuścowi (składnik pełnokomórkowy); RCT – randomizowane badanie kliniczne;

### 5.1.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] dokładnie opisanej w rozdz. 19. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania, której podsumowanie zamieszczono poniżej (por. Tab. 15), przedstawiono w rozdz. 20. Cztery włączone opracowania otrzymały ogólnie krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej, jedno badanie otrzymało ocenę umiarkowaną.

**Tab. 15. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.**

Opracowanie	Ocena
Guo 2013	krytycznie niska
Jefferson 2003	krytycznie niska
Mansour-Ghanaei 2016	krytycznie niska
Patterson	krytycznie niska
Zhang	umiarkowana

### 5.1.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych

Wyniki przedstawiono w rozdz. 8.5 i 9.7.

## 5.2 Przegląd badań pierwotnych

### 5.2.1 Metodyka

#### 5.2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zdecydowano się przeprowadzić aktualizację przeglądów opracowań wtórnych włączonych powyżej. Przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz przedstawiono w rozdz. 14.3. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbowując i korygując strategię. Ostatnie przeszukanie ww. stron wykonano 10 marca 2020 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Wyszukiwanie zdecydowano ograniczyć do badań RCT. Ponieważ dostępne były badania dotyczące skuteczności klinicznej, zdecydowano wykluczyć publikacje, w których raportowano jedynie informacje o immunogenności – były one mniej informatywne.

### 5.2.1.2 Selekcja informacji

Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia (por. 5.2.1.3 i 5.2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy (██████). Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Przegląd ten jest aktualizacją dostępnych danych od najnowszej daty odcięcia wśród zidentyfikowanych przeglądów (najnowszy przegląd skuteczności jest z datą odcięcia 01.2014 r.). Wyszukiwano zatem publikacji opublikowanych w 2014 r. lub później. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 10 marca 2020 r.

### 5.2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

Badania włączano do analizy, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja: niemowlęta i dzieci w wieku od 6 tygodni;
- interwencja: szczepionka dowolnie skojarzona z bezkomórkowym komponentem krztuśca;
- komparator: szczepionka dowolnie skojarzona z pełnokomórkowym komponentem krztuśca;
- poszukiwane punkty końcowe: dowolne punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej lub bezpieczeństwa szczepienia;
- metodyka badania:
  - włączano badania RCT oraz interwencyjne badania porównawcze;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

### 5.2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Z analizy wykluczono doniesienia, jeżeli nie spełniały one kryteriów włączenia przedstawionych powyżej oraz dodatkowo z uwagi na:

- metodykę badań:
  - opisy przypadków, serie przypadków,
  - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
  - opracowania wtórne,
  - listy do redakcji,

- o protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania),
- oceniane punkty końcowe: wykluczono badania, w których oceniano stopień akceptacji/poparcia dla szczepienia.

### 5.2.1.5 Ocena jakości informacji

Ponieważ do przeglądu dla wszystkich komparatorów włączano tylko badania RCT, ich jakość była oceniana wg wytycznych AOTMiT, zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdz. 21.

Publikacje były oceniane również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Badania były klasyfikowane zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 107.

### 5.2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania (■■■) do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2016), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania (■■■) pod względem dokładności. Ekstrakcja danych przebiegała w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych: Saint-Pancrasse

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

## 5.2.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

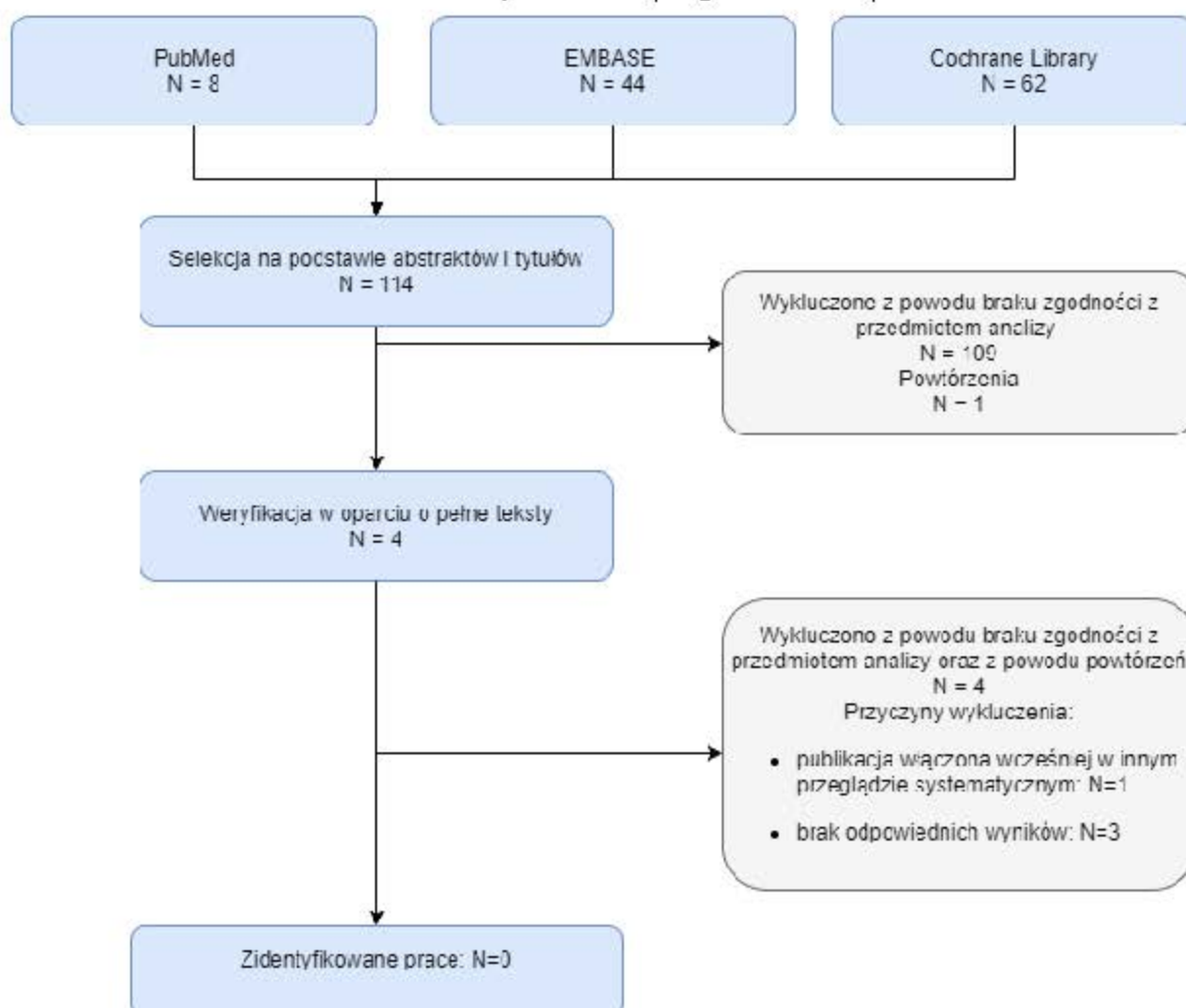
### 5.2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla porównania szczepionek z pełnokomórkowym i bezkomórkowym komponentem krztuśca oceniono wstępnie 114 abstraktów. Po selekcji na podstawie tytułów i abstraktów zidentyfikowano 4 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. 5.2.1.3 i 5.2.1.4). Wszystkie zostały wykluczone z niniejszego przeglądu.

Listę publikacji wykluczonych przedstawiono w rozdz. 16.3.

Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 8).

**Rys. 8. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla porównania DTaP vs DTwP – badania pierwotne (diagram PRISMA).**



## 6 Analiza heterogeniczności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016], przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione. W przypadku niniejszej analizy analiza heterogeniczności dotyczy badań wykorzystanych do przeprowadzenia metaanaliz oraz badań wykorzystywanych do przeprowadzenia porównania pośredniego.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego efektu interwencji niż wynikałoby to wyłącznie z błędu losowego. Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Również różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące różnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach niekoniecznie sugeruje, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy badań pierwotnych włączonych do przeglądu (rozdz. 24 i **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**) możliwe było zestawienie najważniejszych różnic między badaniami. Przedstawiono je w poniższych rozdziałach (rozdz. 6.1 i 6.2).

### 6.1 Heterogeniczność kliniczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice kliniczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności klinicznej. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 24

**i Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania..** Poniżej zestawiono najważniejsze informacje.

Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów we wszystkich badaniach były bardzo zbliżone. Populacją były zdrowe noworodki (urodzone w terminie) z odpowiednią masą urodzeniową. W badaniach zwykle nie raportowano charakterystyki pacjentów. Wydaje się jednak, że największa różnica jeżeli chodzi o charakterystykę populacji może wynikać z faktu, że badania były przeprowadzane w różnych krajach, na różnych kontynentach. Badania dla porównania szczepionki Hexacima® ze szczepionką trzyskładnikową były przeprowadzone w Turcji, Korei oraz Argentynie. Natomiast badania, które wykorzystano do porównania pośredniego (porównanie szczepionki pięcioskładnikowej z trzyskładnikową) były przeprowadzone w USA lub Chinach. Wydaje się, że różnice genetyczne (które są często zdeterminowane przez miejsce zamieszkania) mogą mieć wpływ na różnice w odpowiedzi immunologicznej na bodźce antygenowe [O'Connor 2019].

Duży udział w heterogeniczności włączonych do analizy badań może mieć wykorzystana interwencja. Największe różnice pomiędzy badaniami mogą wynikać z faktu, że uwzględniono w nich dowolne szczepionki trzyskładnikowe. W zasadzie w każdym z uwzględnionych badań podawana szczepionka trzyskładnikowa była inna. Często stosowane szczepionki trzyskładnikowe były produkowane lokalnie [Plotkin 2015], zatem porównanie do szczepionki stosowanej w ramach polskiego PSO jest niemożliwe (brak jest również badań obecnie stosowanych szczepionek w Polsce). Niejednakowe były również szczepionki pięcioskładnikowe oraz szczepionki pojedyncze uwzględnione w badaniach. Różnice w wynikach mogą również wynikać ze schematu podawanych dawek, najczęściej był to 2., 4. i 6. miesiąc, jednak pojawiał się także schemat 2., 3. i 4. miesiąc lub 3., 4. i 5. miesiąc.

W zestawionych badaniach raportowano zwykle takie same punkty końcowe, z wyjątkiem wskaźników serokonwersji: zdarzało się, że w badaniach poziom przeciwciał anty-PT lub anty-FHA podawano nie jako 4-krotny wzrost lecz jako wyniki dla miana  $\geq 4$  EU/mL. Do analizy włączano jedynie wyniki dla 4-krotnego wzrostu. Punkty końcowe były również oceniane w tym samym czasie – punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniano miesiąc po ukończeniu szczepień pierwotnych lub miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej, natomiast zdarzenia niepożądane raportowano w ciągu 7 dni od podania którejkolwiek dawki.

## 6.2 Heterogeniczność metodyczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano różnice metodyczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 24. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje.

Wszystkie badania włączone do analizy były niezaślepienie, ze względu na brak możliwości przeprowadzenia zaślepienia. Większość z badań miały zaślepioną ocenę efektów. Włączono głównie prace z analizą typu *non-inferiority*. Nie zidentyfikowano zatem istotnych różnic w metodologii badań włączonych do analizy.

Większość włączonych badań otrzymało nieznanne ryzyko błędu ponieważ najczęściej nie opisano metody randomizacji. Trudno jest zatem ocenić różnice w ryzyku błędu systematycznego pomiędzy badaniami.



## 6.3 Podsumowanie

Najprawdopodobniej największy wpływ na heterogeniczność badań włączonych do niniejszego opracowania mają różnice w charakterystyce populacji oraz w dokładnym sposobie przeprowadzania interwencji. Dokładną charakterystykę, zarówno z uwzględnieniem cech klinicznych, jak i metodologicznych opisano w rozdz. 24.

## 7 Strategia analizy badań

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub *p-value* odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez pomnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu *p*, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym *p*. Ponadto na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *number needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998].

Dane ciągle przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego (SD, ang. *standard deviation*), różnicy średnich i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości *p*.

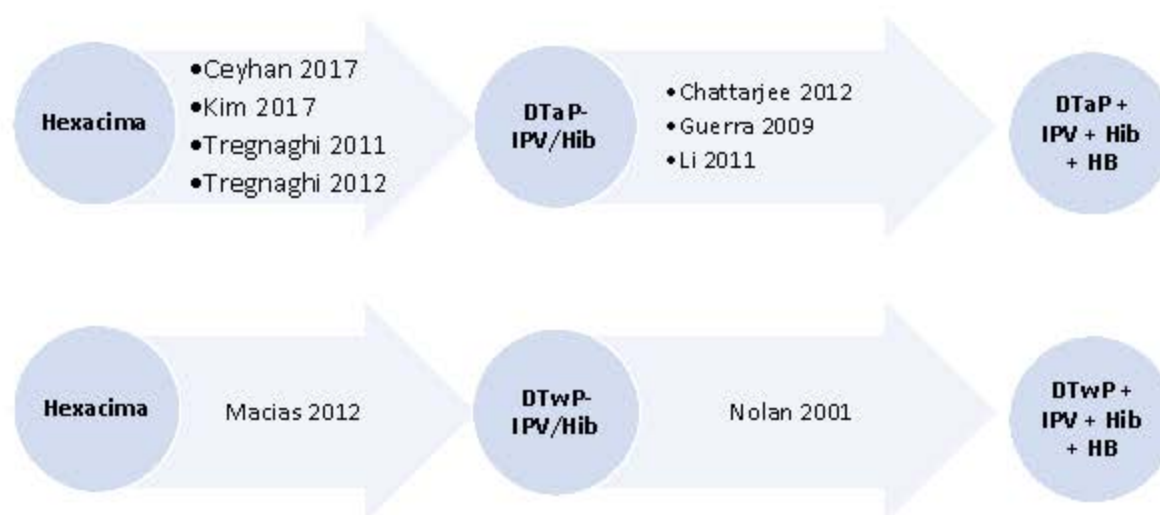
W przypadku niektórych punktów końcowych w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa możliwe było przeprowadzenie metaanalizy badań – o ile definicje punktu końcowego i charakterystyka poszczególnych badań były zbliżone oraz ich horyzont czasowy był jednakowy. Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Syntezę ilościową wykonywano przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ( $I^2 > 50\%$ ), metaanalizę wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych (ang. *random effect*). W przypadku badań, w których w jednym z ramion nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie).

W przypadku badań, w których raportowano osobno wyniki bezpieczeństwa dla szczepienia pierwotnego i dawki przypominającej, tak też zestawiono je w niniejszej analizie. W przypadku gdy bezpieczeństwo było oceniane tylko w jednym z badań po dawce przypominającej, natomiast nie odnaleziono w tym badaniu wyniku dla szczepienia pierwotnego, wynik mimo to uwzględniono w metaanalizie. W przypadku analizy skuteczności, wyniki dla szczepienia pierwotnego i dawki przypominającej zawsze traktowano osobno.

Wyniki różnicy ryzyka (RD) przedstawiano zawsze jako punkty procentowe (p.p.). W związku z faktem, że program RevMan przedstawia różnicę ryzyka w postaci ułamków, w przypadku

metaanaliz wyniki takie zamieniono na punkty procentowe, przy czym uzyskane w ten sposób wartości, ze względu na dokładność programu RevMan, przedstawione są z dokładnością do liczb całkowitych (tj. nie ma ułamkowych części procentów). Wyróżnia to wyniki metaanaliz spośród innych wartości, przedstawionych z dokładnością do dwóch miejsc po przecinku.

Przeprowadzono dwa różne porównania pośrednie:



Schemat dolny został wykorzystany jako porównanie dodatkowe, ze względu na to, że wykorzystano w nim szczepionkę wycofaną z obrotu, natomiast porównanie pośrednie było możliwe tylko dla pojedynczych punktów końcowych. Niemniej jednak porównanie to dostarcza informacji o szczepieniu takiego samego typu, jak podawane obecnie w ramach PSO (DTwP+IPV+Hib+HB), dlatego zostało uwzględnione dodatkowo.

W niniejszej analizie porównania pośrednie przeprowadzono metodą Buchera [Bucher 1997]. Jest to najbardziej znana i uzasadniona metodologicznie metoda porównania pośredniego, która pierwotnie została zastosowana przez autorów do oceny miar względnych i bezwzględnych, tj. ryzyka względnego (RR, ang. *relative risk*), ilorazu szans (OR) i różnicy ryzyka (RD). Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.3 oraz arkusza MS Excel 2016.

## 8 Analiza skuteczności eksperymentalnej

### 8.1 Wskaźnik serokonwersji/seroprotekcji

Poziom ochrony indukowanej podaniem szczepionki przeciwko klinicznie manifestowanym chorobom zakaźnym oceniany jest na podstawie oceny przyjętych immunologicznych korelatów. Za wskaźnik ochrony przyjmuje się określony poziom przeciwciał, którego uzyskanie warunkuje seroprotekcję. W przypadku, gdy nie ma ustalonych korelatów immunologicznych, bada się humoralną odpowiedź immunologiczną:

- ustala się pożądany poziom przeciwciał,
- a w przypadku, gdy brak jest ustalonego poziomu przeciwciał, ocenia się poziom serokonwersji (krotność wzrostu poziomu przeciwciał przed podaniem i po podaniu) lub inny rodzaj odpowiedzi immunologicznej, dzięki któremu możliwa jest ocena ochrony immunologicznej [WHO 2016].

Poniżej zestawiono wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji przeciwko poszczególnym składnikom szczepionki (por. Tab. 16).

**Tab. 16. Wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji.**

Składnik szczepionki	Pożądany poziom	Test
wskaźniki seroprotekcji		
błonica	0,01-0,1 IU/mL	test neutralizacji toksyny
koniugat Hib (PRP-T)	0,15 µg/mL	ELISA
wirus polio	¼-½ dil	test neutralizacji toksyny
tężec	0,1 IU/mL	test neutralizacji toksyny
WZW B	10 mIU/ml	ELISA
wskaźniki serokonwersji		
PT	4-krotność GMT	ELISA
FHA	4-krotność GMT	ELISA

Hib – inwazyjne zakażenie wywołane przez *Haemophilus influenzae* typu b; ELISA – test immunoenzymatyczny; FHA – hemaglutynina włókienkowa krztuśca; GMT – średnia geometryczna miana swoistych przeciwciał; PT – toksyna krztuśca; WZW B – wirusowe zapalenie wątroby typu B;

*Źródło: Plotkin 2010*

### 8.2 Szczepionka Hexacima® vs DTaP + IPV + Hib + HB – porównanie pośrednie

Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem wyników badań: Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011, Tregnaghi 2012, Chattarjee 2012, Guerra 2009 oraz Li 2011 (por. rozdz. 7).

#### 8.2.1.1 Wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,01 IU/mL

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla szczepionki Hexacima® ze szczepionką trzyskładnikową + IPV + Hib + HB dla wskaźnika seroprotekcji anty-D >0,01 IU/mL. Otrzymane wyniki,

zarówno dla szczepienia pierwotnego, jak i podstawowego (ocena po dawce uzupełniającej) nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 17).

**Tab. 17. Wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,01 IU/mL – Hexacima® vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.**

Porównanie	OR (95%CI)	RD (95%CI)
po szczepieniu pierwotnym	2,39 (0,06; 96,33)	0,69 (-0,37; 1,75)
po dawce uzupełniającej	b.d.	0,00 (-0,98; 0,98)

CI – przedział ufności; D – błonica; DTaP – szczepionka trzyskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowy składnik); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka.

### 8.2.1.2 Wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,1 IU/mL

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla szczepionki Hexacima® ze szczepionką trzyskładnikową + IPV + Hib + HB dla wskaźnika seroprotekcji anty-D >0,1 IU/mL. Otrzymane wyniki, zarówno dla szczepienia pierwotnego, jak i podstawowego (ocena po dawce uzupełniającej) nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 18).

**Tab. 18. Wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,1 IU/mL – Hexacima® vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.**

Porównanie	OR (95%CI)	RD (95%CI)
po szczepieniu pierwotnym	0,99 (0,31; 3,10)	-3,32 (-12,91; 6,27)
po dawce uzupełniającej	n.d.	-0,51 (-4,04; 3,02)

CI – przedział ufności; D – błonica; DTaP – szczepionka trzyskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowy składnik); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka;

### 8.2.1.3 Wskaźnik seroprotekcji anty-T >0,1 IU/mL

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla szczepionki Hexacima® ze szczepionką trzyskładnikową + IPV + Hib + HB dla wskaźnika seroprotekcji anty-T >0,1 IU/mL. Otrzymane wyniki, zarówno dla szczepienia pierwotnego, jak i podstawowego (ocena po dawce uzupełniającej) nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 19).

**Tab. 19. Wskaźnik seroprotekcji anty-T >0,1 IU/mL – Hexacima® vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.**

Porównanie	OR (95%CI)	RD (95%CI)
po szczepieniu pierwotnym	0,16 (0,00; 6,23)	-0,12 (-1,27; 1,03)
po dawce uzupełniającej	b.d.	-0,10 (-1,04; 0,84)

CI – przedział ufności; DTaP – szczepionka trzyskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowy składnik); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; T – tężec;

#### 8.2.1.4 Wskaźnik seroprotekcji anty-T >1 IU/mL

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup> ze szczepionką tryskładnikową + IPV + Hib + HB dla wskaźnika seroprotekcji anty-T >1 IU/mL. Otrzymane wyniki, zarówno dla szczepienia pierwotnego, jak i podstawowego (ocena po dawce uzupełniającej) nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 20).

**Tab. 20. Wskaźnik seroprotekcji anty-T >1 IU/mL – Hexacima<sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.**

Porównanie	OR (95%CI)	RD (95%CI)
po szczepieniu pierwotnym	b.d.	-3,32 (-12,91; 6,27)
po dawce uzupełniającej	0,31 (0,04; 2,15)	-2,93 (-7,16; 1,30)

CI – przedział ufności; DTaP – szczepionka tryskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowy składnik); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka; T – tężec;

#### 8.2.1.5 Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T ≥0,15 µg/mL

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup> ze szczepionką tryskładnikową + IPV + Hib + HB dla wskaźnika seroprotekcji anty-PRP-T ≥0,15 µg/mL. Otrzymane wyniki, zarówno dla szczepienia pierwotnego, jak i podstawowego (ocena po dawce uzupełniającej) nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 21).

**Tab. 21. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T ≥0,15 µg/mL – Hexacima<sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.**

Porównanie	OR (95%CI)	RD (95%CI)
po szczepieniu pierwotnym	0,42 (0,16; 1,10)	-3,06 (-13,38; 7,26)
po dawce uzupełniającej	b.d.	2,29 (-21,47; 26,05)

CI – przedział ufności; DTaP – szczepionka tryskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowy składnik); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; OR – iloraz szans; PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca; RD – różnica ryzyka.

#### 8.2.1.6 Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T ≥1 µg/mL

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup> ze szczepionką tryskładnikową + IPV + Hib + HB dla wskaźnika seroprotekcji anty-PRP-T ≥1 µg/mL. Otrzymane wyniki, zarówno dla szczepienia pierwotnego, jak i podstawowego (ocena po dawce uzupełniającej) nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 22).

**Tab. 22. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$  – Hexacima<sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.**

Porównanie	OR (95%CI)	RD (95%CI)
po szczepieniu pierwotnym	0,71 (0,33; 1,52)	-4,33 (-16,93; 8,27)
po dawce uzupełniającej	0,63 (0,06; 6,30)	0,01 (-2,61; 2,63)

CI – przedział ufności; DTaP – szczepionka trzyskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowy składnik); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; OR – iloraz szans; PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca; RD – różnica ryzyka.

### 8.2.1.7 Wskaźnik seroprotekcji anty-HBs $\geq 10 \text{ mIU/mL}$

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup> ze szczepionką trzyskładnikową + IPV + Hib + HB dla wskaźnika seroprotekcji anty-HBs  $\geq 10 \text{ mIU/mL}$ . Otrzymane wyniki, zarówno dla szczepienia pierwotnego, jak i podstawowego (ocena po dawce uzupełniającej) nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 23).

**Tab. 23. Wskaźnik seroprotekcji anty-HBs  $\geq 10 \text{ mIU/mL}$  – Hexacima<sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.**

Porównanie	OR (95%CI)	RD (95%CI)
po szczepieniu pierwotnym	0,52 (0,20; 1,33)	-3,24 (-7,30; 0,82)
po dawce uzupełniającej	b.d.	b.d.

CI – przedział ufności; DTaP – szczepionka trzyskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowy składnik); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka;

### 8.2.1.8 Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 1 $\geq 8 \text{ 1/dil}$

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup> ze szczepionką trzyskładnikową + IPV + Hib + HB dla wskaźnika seroprotekcji anty-polio typ 1  $\geq 8 \text{ 1/dil}$ . Otrzymane wyniki, zarówno dla szczepienia pierwotnego, jak i podstawowego (ocena po dawce uzupełniającej) nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 24).

**Tab. 24. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 1  $\geq 8 \text{ 1/dil}$  – Hexacima<sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.**

Porównanie	OR (95%CI)	RD (95%CI)
po szczepieniu pierwotnym	0,14 (0,01; 2,05)	-0,42 (-1,54; 0,70)
po dawce uzupełniającej	b.d.	0,00 (-1,20; 1,20)

CI – przedział ufności; DTaP – szczepionka trzyskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowy składnik); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka;

### 8.2.1.9 Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 2 $\geq 8 \text{ 1/dil}$

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup> ze szczepionką trzyskładnikową + IPV + Hib + HB dla wskaźnika seroprotekcji anty-polio typ 2  $\geq 8 \text{ 1/dil}$ . Otrzymane wyniki, zarówno dla szczepienia pierwotnego, jak i podstawowego (ocena po dawce uzupełniającej) nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 25).

**Tab. 25. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 2  $\geq 8$  1/dil – Hexacima<sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.**

Porównanie	OR (95%CI)	RD (95%CI)
po szczepieniu pierwotnym	3,45 (0,10; 115,99)	0,26 (-1,25; 1,77)
po dawce uzupełniającej	b.d.	0,00 (-1,20; 1,20)

CI – przedział ufności; DTaP – szczepionka trzyskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowy składnik); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka;

### 8.2.1.10 Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3 $\geq 8$ 1/dil

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup> ze szczepionką trzyskładnikową + IPV + Hib + HB dla wskaźnika seroprotekcji anty-polio typ 3  $\geq 8$  1/dil. Otrzymane wyniki, zarówno dla szczepienia pierwotnego, jak i podstawowego (ocena po dawce uzupełniającej) nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 26).

**Tab. 26. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3  $\geq 8$  1/dil – Hexacima<sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.**

Porównanie	OR (95%CI)	RD (95%CI)
po szczepieniu pierwotnym	0,11 (0,00; 5,38)	-0,36 (-1,79; 1,07)
po dawce uzupełniającej	b.d.	0,00 (-1,20; 1,20)

CI – przedział ufności; DTaP – szczepionka trzyskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowy składnik); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka;

### 8.2.1.11 Wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup> ze szczepionką trzyskładnikową + IPV + Hib + HB dla wskaźnika serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost. Oszacowano, że w ramieniu szczepionki Hexacima<sup>®</sup> był istotnie statystycznie wyższy odsetek serokonwersji po szczepieniu pierwotnym (wg miary bezwzględnej) definiowanej jako 4-krotny wzrost przeciwciał anty-PT. Pozostałe wyniki, zarówno dla szczepienia pierwotnego, jak i podstawowego (ocena po dawce uzupełniającej) nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 27).

**Tab. 27. Wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost – Hexacima<sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.**

Porównanie	OR (95%CI)	RD (95%CI)
po szczepieniu pierwotnym	2,63 (0,81; 8,56)	<b>3,68 (0,85; 6,51)</b>
po dawce uzupełniającej	2,19 (0,48; 9,94)	4,99 (-3,87; 13,85)

CI – przedział ufności; DTaP – szczepionka trzyskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowy składnik); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; OR – iloraz szans; PT – toksyna krztuśca; RD – różnica ryzyka;



### 8.2.1.12 Wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup> ze szczepionką trzyskładnikową + IPV + Hib + HB dla wskaźnika serokonwersji anty-FHA definiowanego jako 4-krotny wzrost. Oszacowano, że w ramieniu szczepionki Hexacima<sup>®</sup> był istotnie statystycznie wyższy odsetek serokonwersji po szczepieniu pierwotnym definiowanej jako 4-krotny wzrost przeciwciał anty-FHA. Pozostałe wyniki dla szczepienia podstawowego (ocena po dawce uzupełniającej) nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 28).

**Tab. 28. Wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost – Hexacima<sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.**

Porównanie	OR (95%CI)	RD (95%CI)
po szczepieniu pierwotnym	<b>7,50 (1,86; 30,24)</b>	<b>16,12 (8,83; 23,41)</b>
po dawce uzupełniającej	0,70 (0,19; 2,61)	-2,92 (-13,71; 7,87)

CI – przedział ufności; DTaP – szczepionka trzyskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowy składnik); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; FHA – hemaglutynina włókienkowa; Hib – *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka;

### 8.2.1.13 Podsumowanie

Wyniki porównania pośredniego szczepionki Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka DTaP + IPV + Hib + HB wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w skuteczności obu technologii dla większości analizowanych wskaźników seroprotekcji. Zidentyfikowano jedynie istotne statystycznie różnice w serokonwersji przeciwko krztuścowi po szczepieniu pierwotnym (zarówno dla przeciwciał anty-PT, jak i anty-FHA) na korzyść szczepionki Hexacima<sup>®</sup>.

## 8.3 Szczepionka 6w1 vs DTaP + IPV + Hib + HB – porównanie bezpośrednie

Do analizy włączono jedno badanie Poolman 2001 (analiza typu *post-hoc*) (por. rozdz. 2.1.2.1). Wyniki z badania przedstawiono poniżej.

### 8.3.1 Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq 0,15$ $\mu\text{g}/\text{mL}$

Wskaźnik seroprotekcji przeciwko Hib definiowany jako poziom przeciwciał anty-PRP  $\geq 0,15$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  raportowano w badaniu Poolman 2001 (analiza *post-hoc*), w których porównywano szczepionkę sześcioskładnikową ze szczepionką trzyskładnikową (por. Tab. 29). Wyniki dla miary bezwzględnej badania wskazują na wyższą skuteczność szczepionki 6w1 nad szczepionką 3w1.

**Tab. 29. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T  $\geq 0,15$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  – szczepionka sześcioskładnikowa vs DTaP + IPV + Hib + HB.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	6w1, n/N (%)	3w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
Poolman 2001		124/124 (100,00%)	119/124 (95,97%)	OR = 11,46 (0,63; 209,53), 0,1000 RD = 4,03 (0,27; 7,79), 0,0357

Badanie	Horyzont, mies./dni	6w1, n/N (%)	3w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym			25 NNT (13; 370) NNT

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

3w1 – szczepionka trzyskładnikowa plus szczepionki pojedyncze IPV, Hib, HB; 6w1 – szczepionka sześciuoskładnikowa; CI – przedział ufności; DTaP – szczepionka trzyskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowy składnik); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca; RD – różnica ryzyka.

### 8.3.2 Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq 0,1 \mu\text{g/mL}$

Wskaźnik seroprotekcji przeciwko Hib definiowany jako poziom przeciwciał anty-PRP  $\geq 0,1 \mu\text{g/mL}$  raportowano w badaniu Poolman 2001 (analiza post-hoc), w których porównywano szczepionkę sześciuoskładnikową ze szczepionką trzyskładnikową (por. Tab. 30). Nie otrzymano istotnych statystycznie wyników.

**Tab. 30. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T  $\geq 0,1 \mu\text{g/mL}$  – szczepionka sześciuoskładnikowa vs DTaP + IPV + Hib + HB.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	6w1, n/N (%)	3w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
Poolman 2001	1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym	107/124 (86,3%)	114/124 (91,9%)	OR = 0,55 (0,24; 1,26), 0,1579 RD = -5,65 (-13,37; 2,08), 0,1519

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

3w1 – szczepionka trzyskładnikowa plus szczepionki pojedyncze IPV, Hib, HB; 6w1 – szczepionka sześciuoskładnikowa; CI – przedział ufności; D – błonica; DTaP – szczepionka trzyskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowy składnik); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca; RD – różnica ryzyka.

### 8.3.3 GMC

Poniżej zestawiono wyniki średniej geometrycznej stężenia swoistych przeciwciał (GMC) dla przeciwciała anty-PRP (por. Tab. 31). Wyniki znacząco różniły się pomiędzy badaniami. Trudno jest jednak jednoznacznie interpretować wyniki, ponieważ są niejednolite.

**Tab. 31. Wartości GMC dla przeciwciała anty-PRP, na różnych etapach szczepień – szczepionka sześciokładnikowa vs DTaP + IPV + Hib + HB.**

Przeciwciało	Badanie	Wynik, średnia (95%CI)					
		po 3. dawce		przed 4. dawką		po 4. dawce	
		6w1	3w1	6w1	3w1	6w1	3w1
anty-PRP, GMC [µg/mL]	Poolman 2001	2,84 (2,36, 3,42)	5,25 (4,02, 6,86)	0,4 (0,3, 0,7)	0,5 (0,3, 0,7)	26,8 (19,2, 37,3)	26,2 (16,4, 41,8)

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

3w1 – szczepionka trzyskładnikowa plus szczepionki pojedyncze IPV, Hib, HB; 6w1 – szczepionka sześciokładnikowa; DTaP – szczepionka trzyskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowy składnik); GMC – średnia geometryczna stężenia swoistych przeciwciał; HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych;

### 8.3.4 Podsumowanie

W opracowaniu Poolman 2001 oceniano jedynie wskaźniki seroprotekcji związane z szczepionką przeciwko *Haemophilus influenzae* typu b. Dla wskaźnika anty-PRP-T  $\geq 0,15$  µg/mL oszacowano istotną statystycznie różnicę w zakresie miary bezwzględnej pomiędzy szczepionkami na korzyść technologii Hexacima®.

## 8.4 Szczepionka Hexacima® vs 5w1 + pojedyncza – porównanie bezpośrednie

Do analizy włączono cztery badania: Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011 oraz Tregnaghi 2012 (por. rozdz. 3.2.1).

### 8.4.1 Serokonwersja/Wskaźnik seroprotekcji

Opis punktów końcowych zawarto w rozdz. 8.1.

#### 8.4.1.1 Wskaźnik seroprotekcji Anty-D >0,01 IU/mL

Wskaźnik seroprotekcji przeciwko błonicy definiowany jako poziom przeciwciał anty-D >0,01 IU/mL raportowano w czterech badaniach, w których porównywano szczepionkę sześciokładnikową ze szczepionką pięciokładnikową (por. Tab. 32). Wyniki w poszczególnych badaniach nie uzyskały istotności statystycznej. Również metaanaliza badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic, zarówno w zakresie miary względnej (por. Rys. 9), jak i bezwzględnej (por. Rys. 10).

**Tab. 32. Wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,01 IU/mL – Hexacima® vs szczepionka pięciokładnikowa + pojedyncza.**

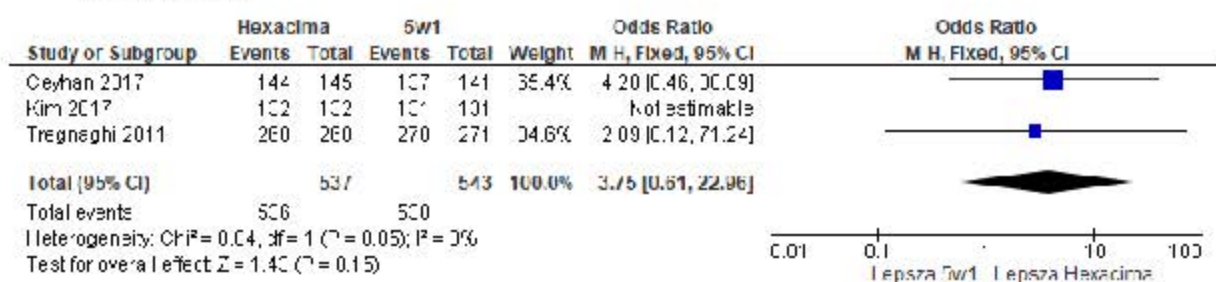
Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima®, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Ceyhan 2017	1 miesiąc			OR = 4,20 (0,46; 38,09), 0,2015

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima <sup>®</sup> , n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		144/145 (99,3%)	137/141 (97,2%)	RD = 2,15 (-0,91; 5,20), 0,1681
Kim 2017	1 miesiąc	132/132 (100,0%)	131/131 (100,0%)	OR = n.d. RD = 0,00 (-1,48; 1,48), 1,0000
Tregnaghi 2011	1 miesiąc	260/260 (100,0%)	270/271 (99,6%)	OR = 2,89 (0,12; 71,25), 0,5165 RD = 0,37 (-0,66; 1,40), 0,4816
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Tregnaghi 2012	1 miesiąc	231/232 (99,6%)	226/226 (100,0%)	OR = 0,34 (0,01; 8,41), 0,5103 RD = -0,43 (-1,63; 0,76), 0,4794

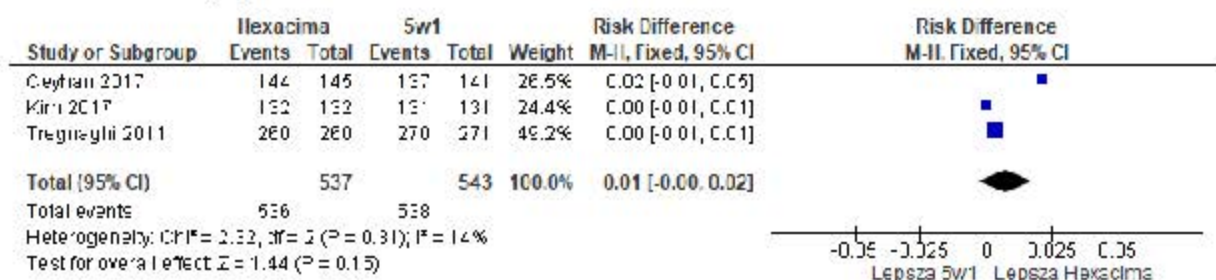
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa plus szczepionka pojedyncza; CI – przedział ufności; D – błonica; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

**Rys. 9. Wskaźnik seroprotekcji anti-D >0,01 IU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 10. Wskaźnik seroprotekcji anti-D >0,01 IU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

#### 8.4.1.2 Wskaźnik seroprotekcji anti-D >0,1 IU/mL

Odsetek pacjentów uzyskujących poziom przeciwciał anti-D >0,1 IU/mL raportowano w czterech badaniach, w których porównywano szczepionkę sześćskładnikową ze szczepionką pięcioskładnikową (por. Tab. 33). W żadnym z badań nie oszacowano istotnej statystycznie

różnicy pomiędzy technologiami. Również metaanaliza badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic, zarówno w zakresie miary względnej (por. Rys. 11), jak i bezwzględnej (por. Rys. 12).

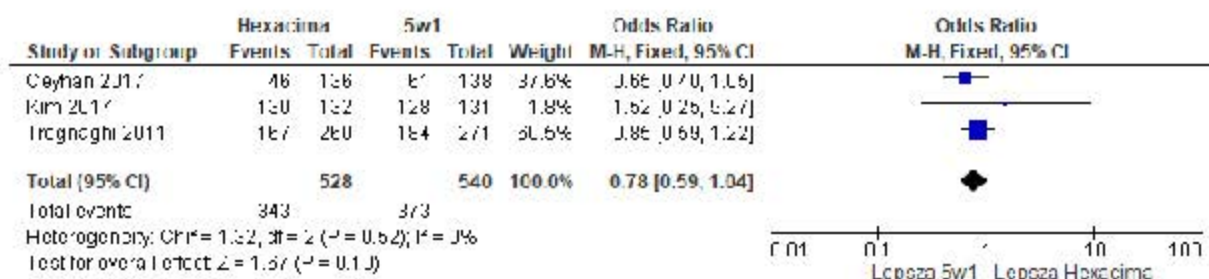
**Tab. 33. Wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,1 IU/mL – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima®, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Ceyhan 2017	1 miesiąc	46/136 (33,8%)	61/138 (44,2%)	OR = 0,65 (0,40; 1,05), 0,0790
				RD = -10,38 (-21,86; 1,10), 0,0765
Kim 2017	1 miesiąc	130/132 (98,5%)	128/131 (97,7%)	OR = 1,52 (0,25; 9,27), 0,6477
				RD = 0,77 (-2,53; 4,08), 0,6456
Tregnaghi 2011	1 miesiąc	167/260 (64,2%)	184/271 (67,9%)	OR = 0,85 (0,59; 1,22), 0,3725
				RD = -3,67 (-11,72; 4,39), 0,3722
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Tregnaghi 2012	1 miesiąc	223/232 (96,1%)	219/226 (96,9%)	OR = 0,79 (0,29; 2,16), 0,6493
				RD = -0,78 (-4,14; 2,58), 0,6481

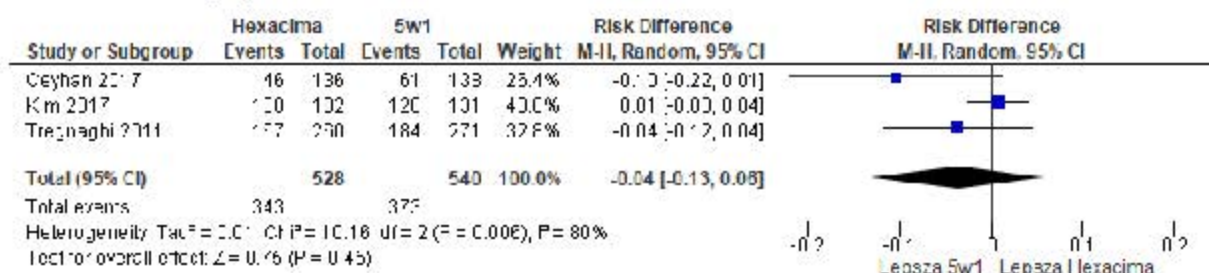
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa plus szczepionka pojedyncza; CI – przedział ufności; D – błonica; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

**Rys. 11. Wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,1 IU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 12. Wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,1 IU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

### 8.4.1.3 Wskaźnik seroprotekcji anty-T >0,1 IU/mL

Wskaźnik seroprotekcji przeciwko tężcowi definiowany jako poziom przeciwciał anty-T >0,1 IU/mL raportowano w czterech badaniach, w których porównywano szczepionkę sześcioskładnikową ze szczepionką pięcioskładnikową (por. Tab. 34). W żadnym z badań nie oszacowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy technologiami. Również metaanaliza badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic, zarówno w zakresie miary względnej (por. Rys. 13), jak i bezwzględnej (por. Rys. 14).

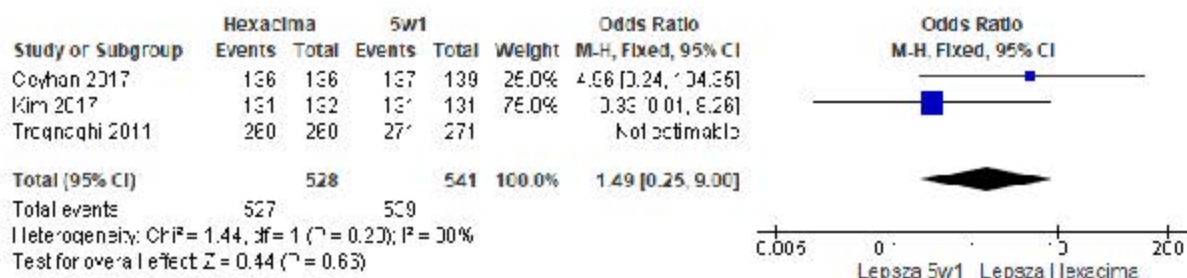
**Tab. 34. Wskaźnik seroprotekcji anty-T >0,1 IU/mL – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima®, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Ceyhan 2017	1 miesiąc	136/136 (100,0%)	137/139 (98,6%)	OR = 4,96 (0,24; 104,35), 0,3025 RD = 1,44 (-0,98; 3,85), 0,2429
Kim 2017	1 miesiąc	131/132 (99,2%)	131/131 (100,0%)	OR = 0,33 (0,01; 8,26), 0,5023 RD = -0,76 (-2,84; 1,32), 0,4749
Tregnaghi 2011	1 miesiąc	260/260 (100,0%)	271/271 (100,0%)	OR = n.d. RD = 0,00 (-0,74; 0,74), 1,0000
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Tregnaghi 2012	1 miesiąc	232/232 (100,0%)	226/226 (100,0%)	OR = n.d. RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000

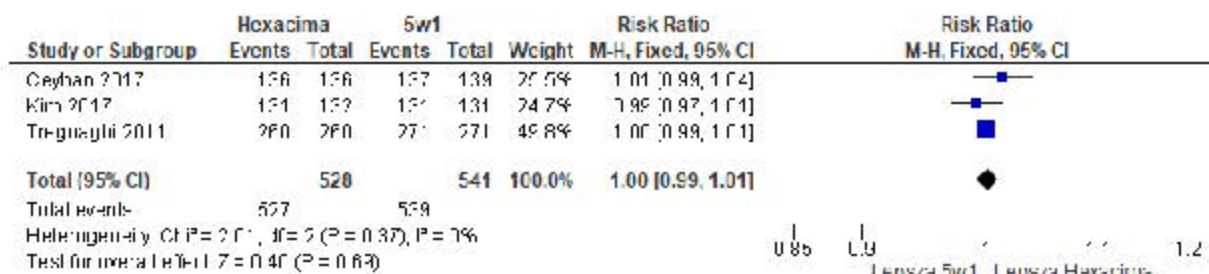
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa plus szczepionka pojedyncza; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; T – tężec.

**Rys. 13. Wskaźnik seroprotekcji anty-T >0,1 IU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 14. Wskaźnik seroprotekcji anty-T >0,1 IU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

#### 8.4.1.4 Wskaźnik seroprotekcji anty-T >1 IU/mL

Wskaźnik seroprotekcji przeciwko tężcowi definiowany jako poziom przeciwciał anty-T >1 IU/mL raportowano w czterech badaniach, w których porównywano szczepionkę sześciokładnikową ze szczepionką pięcioskładnikową (por. Tab. 35). Jedynie w badaniu Tregnaghi 2012 oszacowano, że odsetek pacjentów uzyskujących seroprotekcję jest istotnie statystycznie wyższy w ramieniu szczepionki Hexacima® po dawce uzupełniającej. Metaanaliza badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic, zarówno w zakresie miary względnej (por. Rys. 15), jak i bezwzględnej (por. Rys. 16).

**Tab. 35. Wskaźnik seroprotekcji anty-T >1 IU/mL – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.**

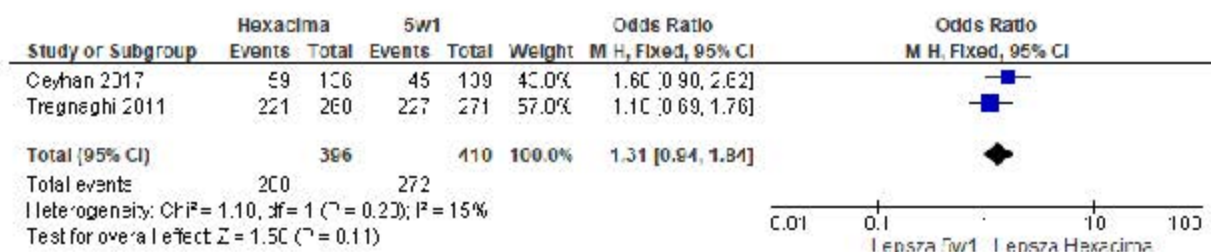
Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima®, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Ceyhan 2017	1 miesiąc	59/136 (43,4%)	45/139 (32,4%)	OR = 1,60 (0,98; 2,62), 0,0605
				RD = 11,01 (-0,39; 22,41), 0,0583
Tregnaghi 2011	1 miesiąc	221/260 (85,0%)	227/271 (83,8%)	OR = 1,10 (0,69; 1,76), 0,6950
				RD = 1,24 (-4,94; 7,41), 0,6947

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima®, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Tregnaghi 2012	1 miesiąc	229/232 (98,7%)	215/226 (95,1%)	OR = 3,91 (1,07; 14,19), 0,0385
				RD = 3,57 (0,41; 6,73), 0,0266
				28 NNT (15; 241) NNT

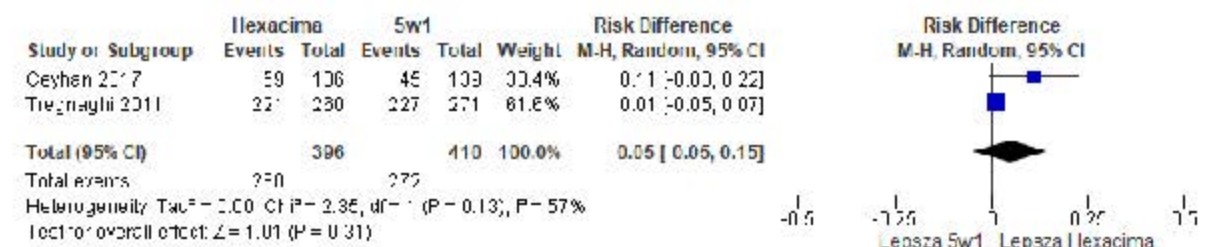
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa plus szczepionka pojedyncza; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka; T – tężec.

**Rys. 15. Wskaźnik seroprotekcji anty-T >1 IU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 16. Wskaźnik seroprotekcji anty-T >1 IU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

#### 8.4.1.5 Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T ≥0,15 µg/mL

Wskaźnik seroprotekcji przeciwko Hib definiowany jako poziom przeciwciał anty-PRP ≥0,15 µg/mL raportowano w czterech badaniach, w których porównywano szczepionkę sześcioskładnikową ze szczepionką pięcioskładnikową (por. Tab. 36). W badaniu Ceyhan 2017 oszacowano, że odsetek pacjentów, którzy osiągają seroprotekcję przeciwko Hib w ramieniu technologii Hexacima® jest istotnie statystycznie niższy niż w ramieniu szczepionki 5w1. Również metaanaliza wyników badań (miara względna) wskazuje na istotnie statystycznie gorszy wynik dla szczepienia Hexacima® (por. Rys. 17). Analiza wyników przy wykorzystaniu miary bezwzględnej wskazuje na brak różnic (por. Rys. 18).



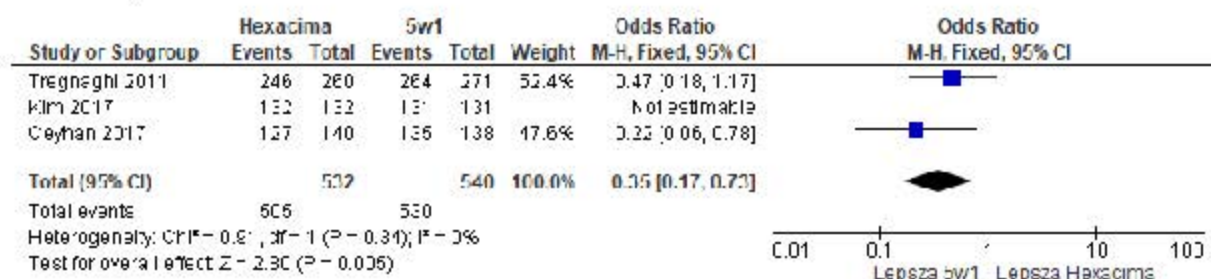
**Tab. 36. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T  $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$  – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima <sup>®</sup> , n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Ceyhan 2017	1 miesiąc	127/140 (90,7%)	135/138 (97,8%)	OR = 0,22 (0,06; 0,78), 0,0192
				RD = -7,11 (-12,50; -1,72), 0,0097
				14 NNH (8; 58) NNH
Kim 2017	1 miesiąc	132/132 (100,0%)	131/131 (100,0%)	OR = n.d.
				RD = 0,00 (-1,48; 1,48), 1,0000
Tregnaghi 2011	1 miesiąc	246/260 (94,6%)	264/271 (97,4%)	OR = 0,47 (0,18; 1,17), 0,1051
				RD = -2,80 (-6,13; 0,53), 0,0992
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Tregnaghi 2012	1 miesiąc	232/232 (100,0%)	226/226 (100,0%)	OR = n.d.
				RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000

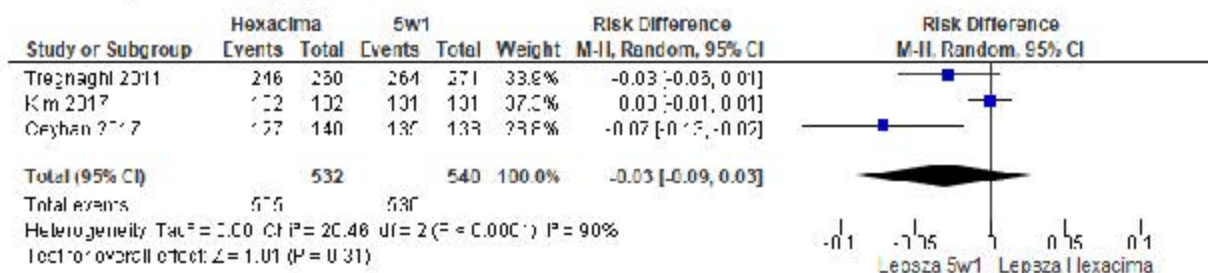
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa plus szczepionka pojedyncza; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; PRP-T – Haemophilus b koniugat; RD – różnica ryzyka.

**Rys. 17. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T  $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$  (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 18. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T  $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$  (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

#### 8.4.1.6 Wskaźnik seroprotekcji anty- PRP-T $\geq 1 \mu\text{g/mL}$

Wskaźnik seroprotekcji przeciwko Hib definiowany jako poziom przeciwciał anty-PRP  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$  raportowano w czterech badaniach, w których porównywano szczepionkę sześcioskładnikową ze szczepionką pięcioskładnikową (por. Tab. 37). W badaniu Kim 2017 oszacowano, że odsetek pacjentów, którzy osiągają seroprotekcję przeciwko Hib w ramieniu technologii Hexacima<sup>®</sup> jest istotnie statystycznie niższy niż w ramieniu szczepionki 5w1. Jednak metaanaliza badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic, zarówno w zakresie miary względnej (por. Rys. 19), jak i bezwzględnej (por. Rys. 20).

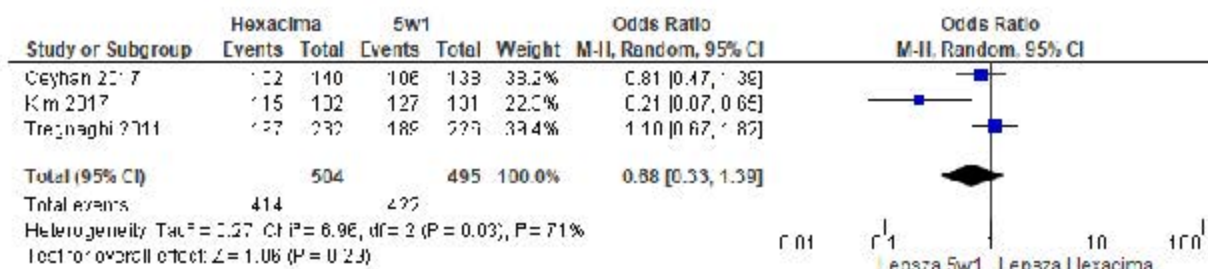
**Tab. 37. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$  – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima <sup>®</sup> , n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Ceyhan 2017	1 miesiąc	102/140 (72,9%)	106/138 (76,8%)	OR = 0,81 (0,47; 1,39), 0,4479
				RD = -3,95 (-14,14; 6,24), 0,4469
Kim 2017	1 miesiąc	115/132 (87,1%)	127/131 (96,9%)	<b>OR = 0,21 (0,07; 0,65), 0,0067</b>
				<b>RD = -9,83 (-16,25; -3,40), 0,0027</b>
				<b>10 NNH (6; 29) NNH</b>
Tregnaghi 2011	1 miesiąc	197/232 (84,9%)	189/226 (83,6%)	OR = 1,10 (0,67; 1,82), 0,7056
				RD = 1,29 (-5,38; 7,96), 0,7056
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Tregnaghi 2012	1 miesiąc	229/232 (98,7%)	225/226 (99,6%)	OR = 0,34 (0,04; 3,29), 0,3508
				RD = -0,85 (-2,54; 0,84), 0,3244

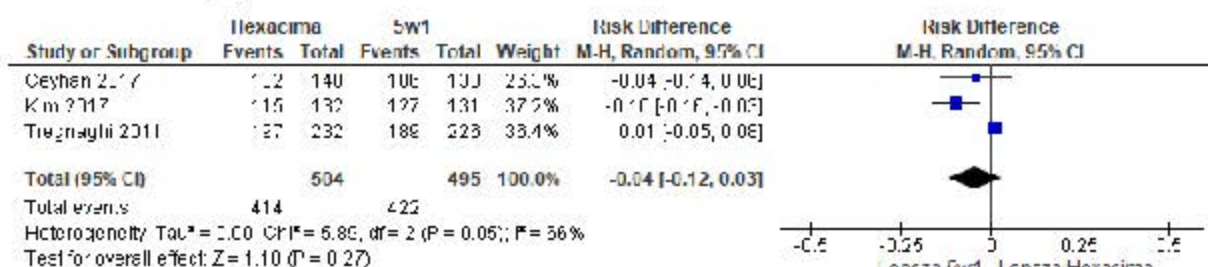
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa plus szczepionka pojedyncza; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; PRP-T – Haemophilus b koniugat; RD – różnica ryzyka.

**Rys. 19. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$  (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 20. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T  $\geq 1 \mu\text{g/mL}$  (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

#### 8.4.1.7 Wskaźnik seroprotekcji anty-HBs $\geq 10 \text{ mIU/mL}$

Wskaźnik seroprotekcji przeciwko WZW B definiowany jako poziom przeciwciał anty-HBs  $\geq 10 \text{ mIU/mL}$  raportowano w trzech badaniach, w których porównywano szczepionkę sześćskładnikową ze szczepionką pięcioskładnikową (por. Tab. 38). W żadnym z badań nie oszacowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy technologiami. Również metaanaliza badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic, zarówno w zakresie miary względnej (por. Rys. 21), jak i bezwzględnej (por. Rys. 22).

**Tab. 38. Wskaźnik seroprotekcji anty-HBs  $\geq 10 \text{ mIU/mL}$  (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima <sup>®</sup> , n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
Ceyhan 2017	1 miesiąc	126/134 (94,0%)	123/128 (96,1%)	OR = 0,64 (0,20; 2,01), 0,4451
				RD = -2,06 (-7,29; 3,17), 0,4393
Kim 2017	1 miesiąc	129/132 (97,7%)	127/131 (96,9%)	OR = 1,35 (0,30; 6,17), 0,6951
				RD = 0,78 (-3,11; 4,67), 0,6942
Trengnagli 2011	1 miesiąc	258/260 (99,2%)	271/271 (100,0%)	OR = 0,19 (0,01; 3,99), 0,2851
				RD = -0,77 (-2,06; 0,52), 0,2413

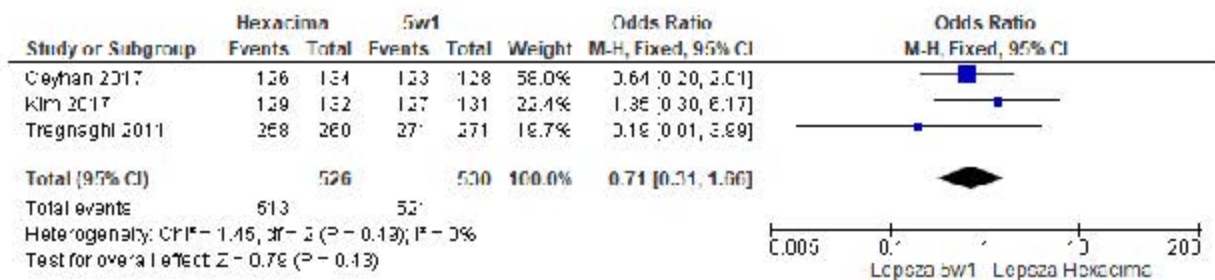
Wartości RD dla wyników z uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa plus szczepionka pojedyncza; CI – przedział ufności; HB –

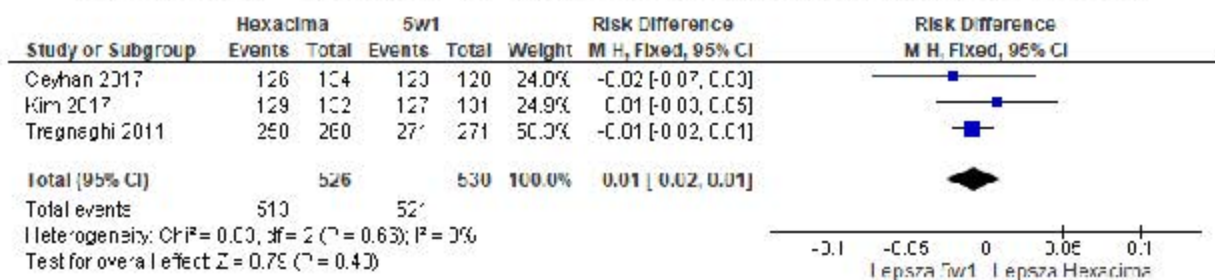
Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima <sup>®</sup> , n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
---------	---------------------	---------------------------------	--------------	--

wirusowe zapalenie wątroby typu B; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

**Rys. 21. Wskaźnik seroprotekcji anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 22. Wskaźnik seroprotekcji anti-HBs  $\geq 10$  mIU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

#### 8.4.1.8 Wskaźnik seroprotekcji anti-polio typ 1 $\geq 8$ 1/dil

Wskaźnik seroprotekcji przeciwko wirusowi polio typu 1 definiowany jako poziom przeciwciał anti-polio typ 1  $\geq 8$  1/dil raportowano w czterech badaniach, w których porównywano szczepionkę sześcioskładnikową ze szczepionką pięcioskładnikową (por. Tab. 39). W żadnym z badań nie oszacowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy technologiami. Również metaanaliza badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic, zarówno w zakresie miary względnej (por. Rys. 23), jak i bezwzględnej (por. Rys. 24).

**Tab. 39. Wskaźnik seroprotekcji anti-polio typ 1  $\geq 8$  1/dil – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.**

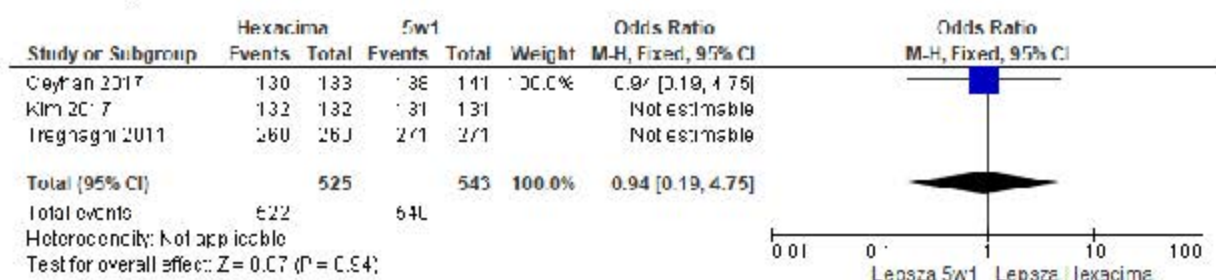
Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima <sup>®</sup> , n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Ceyhan 2017	1 miesiąc	130/133 (97,7%)	138/141 (97,9%)	OR = 0,94 [0,19; 4,75], 0,9423 RD = -0,13 (-3,60; 3,34), 0,9424
Kim 2017	1 miesiąc			OR = n.d.

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima <sup>®</sup> , n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
		132/132 (100,0%)	131/131 (100,0%)	RD = 0,00 (-1,48; 1,48), 1,0000
Tregnaghi 2011	1 miesiąc	260/260 (100,0%)	271/271 (100,0%)	OR = n.d. RD = 0,00 (-0,74; 0,74), 1,0000
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Tregnaghi 2012	1 miesiąc	232/232 (100,0%)	226/226 (100,0%)	OR = n.d. RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000

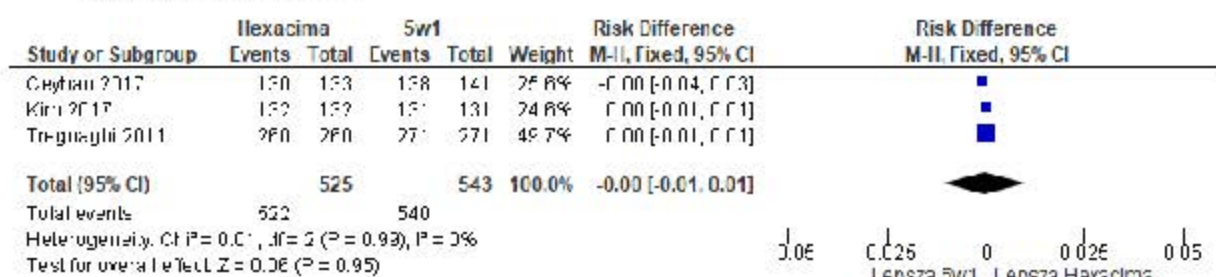
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa plus szczepionka pojedyncza; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

**Rys. 23. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 1  $\geq 8$  1/dil (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 24. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 1  $\geq 8$  1/dil (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

#### 8.4.1.9 Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 2 $\geq 8$ 1/dil

Wskaźnik seroprotekcji przeciwko wirusowi polio typu 2 definiowany jako poziom przeciwciał anty-polio typ 2  $\geq 8$  1/dil raportowano w czterech badaniach, w których porównywano szczepionkę sześcioskładnikową ze szczepionką pięcioskładnikową (por. Tab. 40). W żadnym z ba-

dań nie oszacowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy technologiami. Również meta-analiza badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic, zarówno w zakresie miary względnej (por. Rys. 25), jak i bezwzględnej (por. Rys. 26).

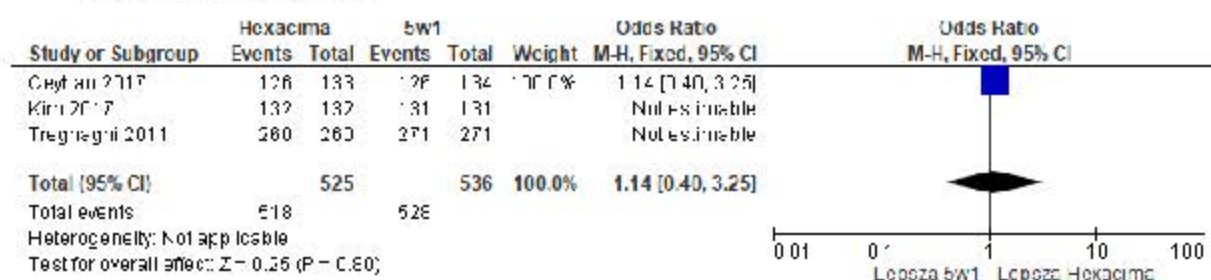
**Tab. 40. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 2  $\geq 8$  1/dil – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima <sup>®</sup> , n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Ceyhan 2017	1 miesiąc	126/133 (94,7%)	126/134 (94,0%)	OR = 1,14 (0,40; 3,25), 0,8021 RD = 0,71 (-4,82; 6,23), 0,8019
Kim 2017	1 miesiąc	132/132 (100,0%)	131/131 (100,0%)	OR = n.d. RD = 0,00 (-1,48; 1,48), 1,0000
Tregnaghi 2011	1 miesiąc	260/260 (100,0%)	271/271 (100,0%)	OR = n.d. RD = 0,00 (-0,74; 0,74), 1,0000
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Tregnaghi 2012	1 miesiąc	232/232 (100,0%)	226/226 (100,0%)	OR = n.d. RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000

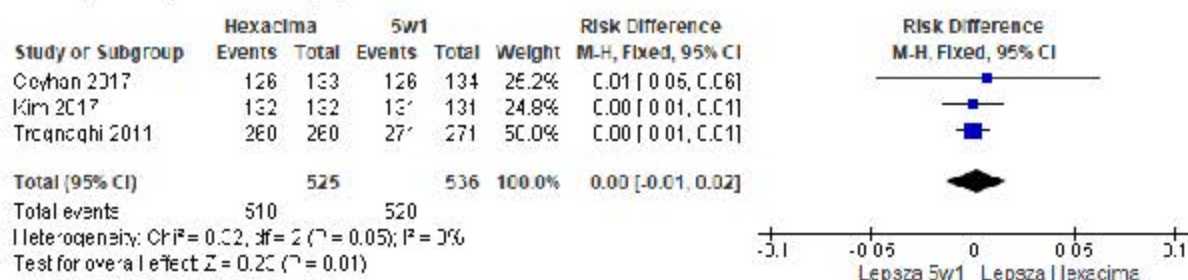
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa plus szczepionka pojedyncza; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

**Rys. 25. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 2  $\geq 8$  1/dil (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 26. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 2  $\geq 8$  1/dil (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

#### 8.4.1.10 Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3 $\geq 8$ 1/dil

Wskaźnik seroprotekcji przeciwko wirusowi polio typu 3 definiowany jako poziom przeciwciał anty-polio typ 3  $\geq 8$  1/dil raportowano w czterech badaniach, w których porównywano szczepionkę sześcioskładnikową ze szczepionką pięcioskładnikową (por. Tab. 41). W żadnym z badań nie oszacowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy technologiami. Również metaanaliza badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic, zarówno w zakresie miary względnej (por. Rys. 27), jak i bezwzględnej (por. Rys. 28).

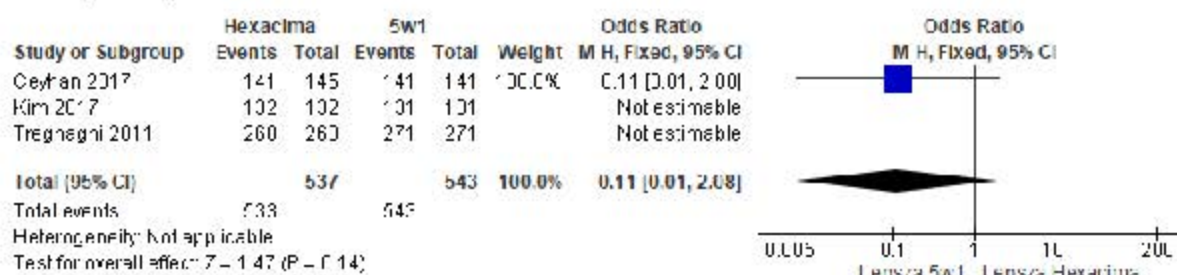
**Tab. 41. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3  $\geq 8$  1/dil – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima <sup>®</sup> , n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Ceyhan 2017	1 miesiąc	141/145 (97,2%)	141/141 (100,0%)	OR = 0,11 (0,01; 2,08), 0,1418 RD = -2,76 (-5,73; 0,21), 0,0685
Kim 2017	1 miesiąc	132/132 (100,0%)	131/131 (100,0%)	OR = n.d. RD = 0,00 (-1,48; 1,48), 1,0000
Tregnaghi 2011	1 miesiąc	260/260 (100,0%)	271/271 (100,0%)	OR = n.d. RD = 0,00 (-0,74; 0,74), 1,0000
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Tregnaghi 2012	1 miesiąc	232/232 (100,0%)	226/226 (100,0%)	OR = n.d. RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000

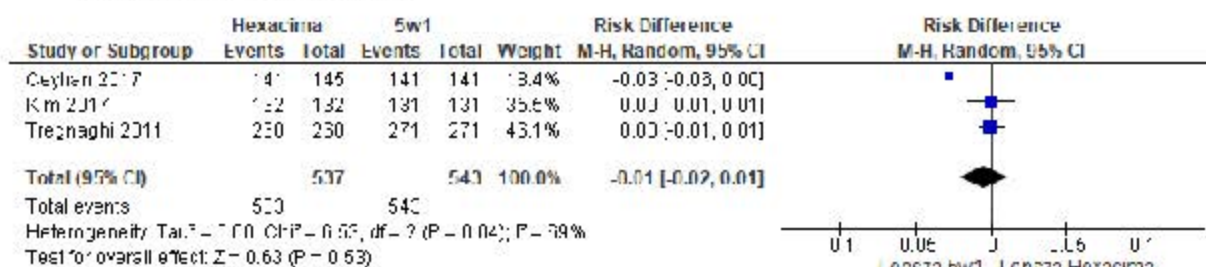
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa plus szczepionka pojedyncza; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

**Rys. 27. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3  $\geq 8$  1/dil (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 28. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3  $\geq 8$  1/dil (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

#### 8.4.1.11 Wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost

Wskaźnik serokonwersji przeciwciał anty-PT definiowany jako 4-krotny wzrost stężenia tych przeciwciał raportowano w czterech badaniach, w których porównywano szczepionkę sześcioskładnikową ze szczepionką pięcioskładnikową (por. Tab. 42). W żadnym z badań nie oszacowano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy technologiami. Również metaanaliza badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic, zarówno w zakresie miary względnej (por. Rys. 29), jak i bezwzględnej (por. Rys. 30).

**Tab. 42. Wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima®, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Ceyhan 2017	1 miesiąc	117/125 (93,6%)	131/139 (94,2%)	OR = 0,89 (0,32; 2,46), 0,8266 RD = -0,64 (-6,42; 5,13), 0,8270
Kim 2017	1 miesiąc	125/132 (94,7%)	122/131 (93,1%)	OR = 1,32 (0,48; 3,65), 0,5959 RD = 1,57 (-4,21; 7,34), 0,5949
Tregnaghi 2011	1 miesiąc	239/260 (91,9%)	252/271 (93,0%)	OR = 0,86 (0,45; 1,64), 0,6420 RD = -1,07 (-5,56; 3,43), 0,6422

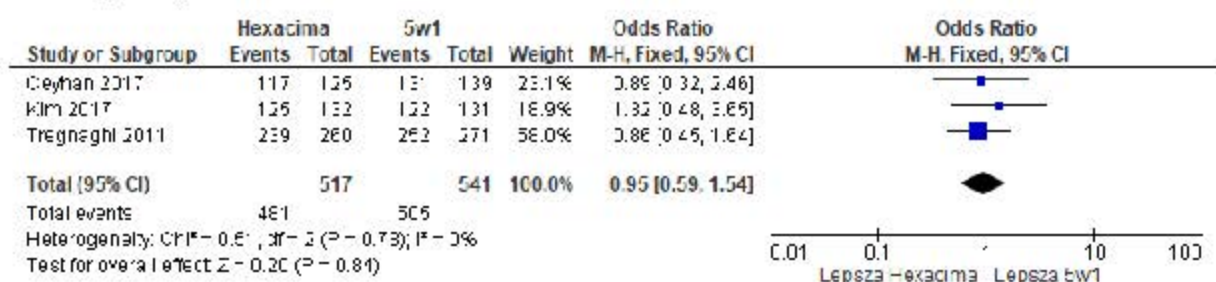


Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima <sup>®</sup> , n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Tregnaghi 2012	1 miesiąc	222/232 (95,7%)	216/226 (95,6%)	OR = 1,03 (0,42; 2,52), 0,9522 RD = 0,11 (-3,63; 3,86), 0,9522

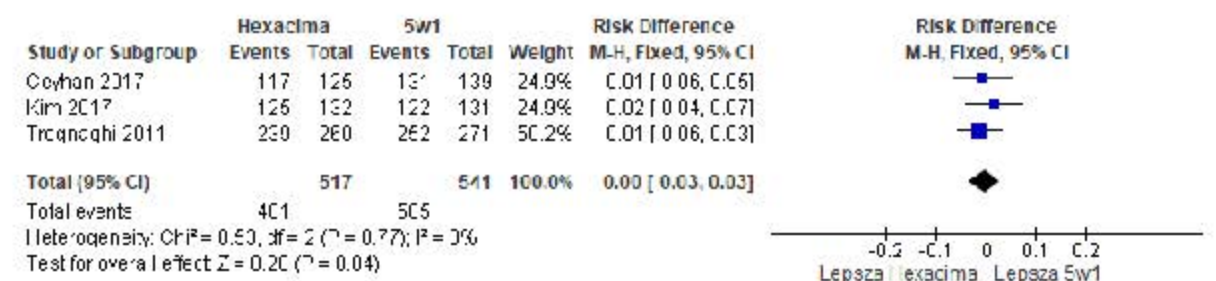
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa plus szczepionka pojedyncza; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

**Rys. 29. Wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 30. Wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

#### 8.4.1.12 Wskaźnik serokonwersji anty- FHA 4-krotny wzrost

Wskaźnik serokonwersji przeciwciał anty-FHA definiowany jako 4-krotny wzrost stężenia tych przeciwciał raportowano w czterech badaniach, w których porównywano szczepionkę sześcioskładnikową ze szczepionką pięcioskładnikową (por. Tab. 43). Jedynie w badaniu Tregnaghi 2012 oszacowano, że odsetek pacjentów uzyskujących definiowany poziom przeciwciał jest istotnie statystycznie niższy w ramieniu szczepionki Hexacima<sup>®</sup> po dawce uzupełniającej. Metaanaliza badań wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic, zarówno w zakresie miary względnej (por. Rys. 31), jak i bezwzględnej (por. Rys. 32).

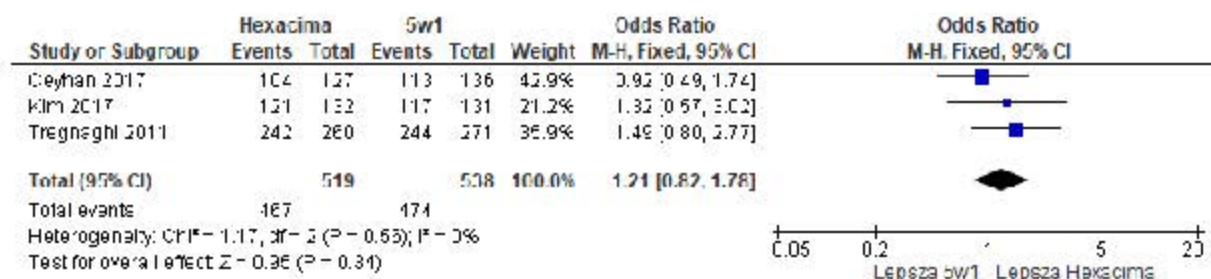
**Tab. 43. Wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima®, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Ceyhan 2017	1 miesiąc	104/127 (81,9%)	113/136 (83,1%)	OR = 0,92 (0,49; 1,74), 0,7982 RD = -1,20 (-10,39; 8,00), 0,7984
Kim 2017	1 miesiąc	121/132 (91,7%)	117/131 (89,3%)	OR = 1,32 (0,57; 3,02), 0,5162 RD = 2,35 (-4,73; 9,44), 0,5151
Tregnaghi 2011	1 miesiąc	242/260 (93,1%)	244/271 (90,0%)	OR = 1,49 (0,80; 2,77), 0,2109 RD = 3,04 (-1,68; 7,76), 0,2064
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Tregnaghi 2012	1 miesiąc	204/232 (87,9%)	212/226 (93,8%)	<b>OR = 0,48 (0,25; 0,94), 0,0323</b> <b>RD = -5,87 (-11,11; -0,63), 0,0280</b> <b>17 NNH (9; 157) NNH</b>

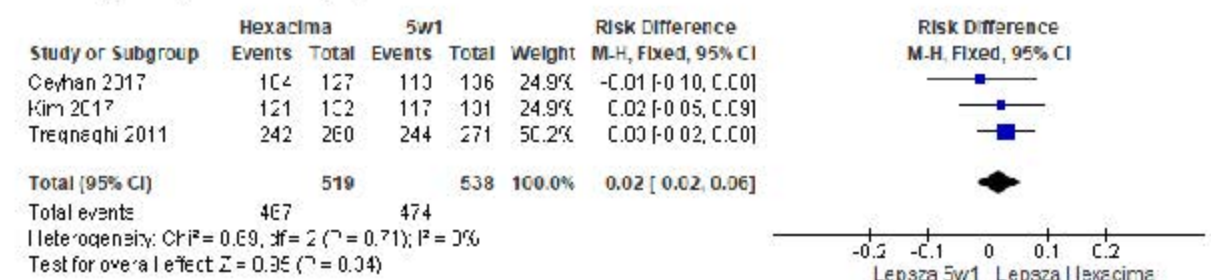
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa plus szczepionka pojedyncza; CI – przedział ufności; FHA – antygen krztuśca – hemaglutynina wtórkowa; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; NNH – liczba osób, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; RD – różnica ryzyka.

**Rys. 31. Wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 32. Wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

### **8.4.2 GMC/GMT**

Poniżej zestawiono wyniki średnich geometrycznych stężeń swoistych przeciwciał (GMC) lub średnich geometrycznych mian swoistych przeciwciał (GMT) dla poszczególnych składników szczepionek (por. Tab. 44). Wyniki znacząco różniły się pomiędzy badaniami. Ze względu na tak duże różnice pomiędzy wartościami (szczególnie przed szczepieniem) zdecydowano się nie metaanalizować danych. Zdecydowano również, że kalkulacja różnic również nie umożliwi dalszej analizy danych (ze względu na brak możliwości oszacowania odchyleń standardowych różnic), zatem wyniki jedynie przedstawiono w takiej formie, w jakiej były przedstawione w badaniach oryginalnych.

Tab. 44. Wartości GMC/GMT dla poszczególnych składników szczepionek, na różnych etapach szczepień.

Prze- ciw- ciąło	Badanie	Wynik, średnia (95%CI)							
		przed 1. dawką		po 3. dawce		przed 4. dawką		po 4. dawce	
		Hexacima	5w1	Hexacima	5w1	Hexacima	5w1	Hexacima	5w1
anty-D, GMC [IU/mL]	Ceyhan 2017*	b.d.	b.d.	0,071 (0,060; 0,084)	0,091 (0,075; 0,110)	0,028 (0,022; 0,035)	b.d.	5,09 (3,89; 6,66)	b.d.
	Kim 2017	0,01 (0,008; 0,013)	0,009 (0,007; 0,012)	1,01 (0,874; 1,16)	0,676 (0,582; 0,786)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Tregnaghi 2011 Tregnaghi 2012	0,129 (0,099; 0,167)	0,139 (0,110; 0,175)	0,211 (0,178; 0,249)	0,175 (0,155; 0,199)	0,022 (0,018; 0,027)	0,018 (0,015; 0,022)	1,92 (1,58; 2,32)	2,11 (1,74; 2,56)
anty-T, GMC [IU/mL]	Ceyhan 2017*	b.d.	b.d.	0,839 (0,731; 0,962)	0,709 (0,625; 0,804)	0,244 (0,204; 0,292)	b.d.	8,98 (7,52; 10,7)	b.d.
	Kim 2017	b.d.	b.d.	3,05 (2,67; 3,48)	2,53 (2,30; 2,78)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Tregnaghi 2011 Tregnaghi 2012	1,14 (0,960; 1,36)	1,16 (0,989; 1,37)	2,29 (2,09; 2,51)	1,79 (1,66; 1,92)	0,287 (0,255; 0,325)	0,171 (0,153; 0,192)	4,81 (4,37; 5,31)	4,54 (4,07; 5,08)
anty- PRP-T, GMC [µg/mL]	Ceyhan 2017*	b.d.	b.d.	2,12 (1,62; 2,77)	2,37 (1,91; 2,94)	0,724 (0,541; 0,968)	b.d.	72,5 (55,8; 94,3)	b.d.
	Kim 2017	b.d.	b.d.	5,44 (4,37; 6,77)	9,35 (7,67; 11,4)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.

Prze- ciw- ciato	Badanie	Wynik, średnia (95%CI)							
		przed 1. dawką		po 3. dawce		przed 4. dawką		po 4. dawce	
		Hexacima	5w1	Hexacima	5w1	Hexacima	5w1	Hexacima	5w1
	Tregnaghi 2011 Tregnaghi 2012	0,098 (0,083; 0,116)	0,106 (0,090; 0,124)	4,42 (3,61; 5,41)	3,93 (3,35; 4,62)	0,399 (0,327; 0,487)	0,326 (0,270; 0,394)	27,4 (23,0; 32,7)	41,4 (35,0; 48,8)
anty- HB, GMC [mIU/m L]	Ceyhan 2017*	b.d.	b.d.	149 (115; 191)	265 (205; 342)	44,2 (32,3; 60,7)	b.d.	1379 (916; 2078)	b.d.
	Kim 2017	37,3 (26,0; 53,4)	41,8 (29,0; 60,2)	1068 (805; 1416)	827 (601; 1138)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Tregnaghi 2011 Tregnaghi 2012	0,338 (0,303; 0,378)	0,317 (0,296; 0,340)	1148 (962; 1369)	850 (741; 975)	87,6 (69,2; 111)	197 (168; 230)	b.d.	b.d.
anty-po- lio typ 1, GMT [1/dil]	Ceyhan 2017*	b.d.	b.d.	102 (74,9; 138)	112 (85,4; 147)	110 (81,6; 148)	b.d.	5477 (4401; 6814)	b.d.
	Kim 2017	b.d.	b.d.	823 (695; 975)	1210 (1003; 1459)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Tregnaghi 2011 Tregnaghi 2012	7,41 (6,34; 8,65)	7,04 (6,08; 8,15)	4091 (3452; 4848)	4198 (3595; 4901)	214 (251; 365)	232 (193; 279)	7243 (6218; 8436)	9996 (8521; 11 725)
anty-po- lio typ 2, GMT [1/dil]	Ceyhan 2017*	b.d.	b.d.	73,5 (52,9; 102)	78,2 (58,2; 105)	114 (84,9; 153)	b.d.	6099 (4916; 7566)	b.d.
	Kim 2017	b.d.	b.d.	1380 (1126; 1692)	1588 (1255; 2009)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Tregnaghi 2011 Tregnaghi 2012	11,5 (9,72; 13,7)	10,5 (9,02; 12,1)	3244 (2757; 3817)	3223 (2753; 3773)	370 (300; 457)	292 (234; 366)	8512 (7281; 9952)	11 229 (9574; 13 170)

Prze- ciw- ciato	Badanie	Wynik, średnia (95%CI)							
		przed 1. dawką		po 3. dawce		przed 4. dawką		po 4. dawce	
		Hexacima	5w1	Hexacima	5w1	Hexacima	5w1	Hexacima	5w1
anty-po- lio typ 3, GMT [1/dil]	Ceyhan 2017*	b.d.	b.d.	133 (93,0; 190)	214 (159; 288)	47,1 (33,1; 67,1)	b.d.	5542 (4156; 7392)	b.d.
	Kim 2017	b.d.	b.d.	899 (721; 1120)	1280 (1000; 1639)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Tregnaghi 2011 Tregnaghi 2012	6,89 (6,09; 7,81)	6,77 (6,04; 7,60)	3839 (3197; 4610)	5502 (4608; 6570)	257 (202; 327)	223 (174; 284)	10 975 (9066; 13 286)	14 482 (12 067; 17 380)
anty-PT, GMC [EU/mL]	Ceyhan 2017*	b.d.	b.d.	123 (109; 139)	138 (122; 155)	6,08 (4,74; 7,79)	b.d.	160 (137; 187)	b.d.
	Kim 2017	2,84 (2,35; 3,43)	2,98 (2,40; 3,69)	99,0 (90,6; 108)	143 (129; 157)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Tregnaghi 2011 Tregnaghi 2012	4,16 (3,49; 4,95)	4,29 (3,63; 5,07)	155 (144; 167)	184 (170; 199)	10,7 (9,37; 12,3)	12,9 (11,3; 14,7)	226 (205; 249)	325 (292; 362)
anty- FHA, GMC [EU/mL]	Ceyhan 2017*	b.d.	b.d.	102 (90,4; 114)	69,3 (62,0; 77,6)	12,5 (9,59; 16,4)	b.d.	222 (194; 254)	b.d.
	Kim 2017	6,30 (5,20; 7,64)	6,84 (5,50; 8,51)	153 (141; 166)	163 (148; 180)	b.d.	b.d.	b.d.	b.d.
	Tregnaghi 2011 Tregnaghi 2012	5,96 (5,23; 6,79)	5,91 (5,11; 6,83)	189 (175; 204)	156 (145; 168)	28,2 (24,5; 32,5)	19,0 (16,7; 21,6)	335 (305; 368)	333 (305; 363)

\*Wszystkim pacjentom, którzy przyjmowali szczepionkę 5w1 podano szczepionkę Hexacima jako uzupełniającą dawkę.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa plus szczepionka pojedyncza; CI – przedział ufności; D – błonica; GMC – średnia geometryczna stężenia swoistych przeciwciał; GMT – średnia geometryczna miana swoistych przeciwciał; WZW B, HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – inwazyjne zakażenie

Prze- ciw- ciąto	Badanie	Wynik, średnia (95%CI)							
		przed 1. dawką		po 3. dawce		przed 4. dawką		po 4. dawce	
		Hexacima	5w1	Hexacima	5w1	Hexacima	5w1	Hexacima	5w1

wywołane przez *Haemophilus influenzae* typu b; IPV – poliomyelitis; PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca; PT – pertaktyna; RCT – randomizowane badanie kliniczne; T – tężec;

### 8.4.3 Podsumowanie

Wyniki metaanalizy porównania Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza HB wskazują na istotne statystycznie różnice w zakresie poniższego punktu końcowego:

- wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T  $\geq 0,15$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  po szczepieniu pierwotnym (względna miara efektu) – na korzyść szczepionki pięcioskładnikowej.

Seroprotekcję po dawce uzupełniającej oceniano tylko w jednym badaniu, zatem przeprowadzenie metaanalizy nie było możliwe. Wśród tych wyników zidentyfikowano istotność statystyczną dla poniższych punktów końcowych:

- wskaźnik seroprotekcji anty- T  $> 1$  IU/mL – na korzyść technologii Hexacima<sup>®</sup>;
- wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost – na korzyść szczepionki pięcioskładnikowej.

Wyniki te zatem wskazują na porównywalną skuteczność szczepionki Hexacima<sup>®</sup> i szczepionki pięcioskładnikowej.

W zakresie pozostałych punktów końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

## 8.5 Porównanie szczepionek z pełnokomórkowym (wP) i bezkomórkowym (aP) komponentem krztuśca

### 8.5.1 Wyniki z opracowania Mansour-Ghanaei 2016

Do opracowania włączono sześć badań, w których porównywano skuteczność szczepionek zawierających pełnokomórkową i bezkomórkową komponentę krztuśca. Wszystkie włączone badania dostarczyły informacji łącznie o 51 548 dzieciach poniżej 6. roku życia.

Badania włączone do metaanalizy charakteryzowały się znaczną heterogenicznością ( $I^2=91\%$ ). Ryzyko względne zachorowań po otrzymaniu szczepionki bezkomórkowej w porównaniu do pełnokomórkowej wynosiło 0,68 (95% CI=0,55-0,81)  $p<0,001$ .

### 8.5.2 Wyniki z opracowania Zhang 2014

Do opracowania włączono sześć badań RCT, w których raportowano skuteczność szczepionek aP oraz wP.

Wyniki otrzymane w analizie Zhang 2014 dla skuteczności przedstawiono w Tab. 45. Dla wyników skuteczności nie przeprowadzono metaanalizy ze względu na niewielką liczbę włączonych badań oraz znaczącą heterogeniczność pomiędzy badaniami dotyczącą schematu szczepień, definicji punktów końcowych czy obserwacji.



Tab. 45. Wyniki skuteczności z opracowania Zhang 2014.

Badanie	Cechy badania	Wynik – przypadki krztuśca (wyniki w RR w porównaniu ze szczepionką z bezkomórkowym komponentem krztuśca)
Greco 1996	Schemat szczepień: 2., 4. i 6. miesiąc. Komparator pełnokomórkowy: Connaught	Szczepionka SmithKline Beecham (2 komponenty): <ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy pacjenci: RR=0,25 (95% CI=0,17; 0,36),</li> <li>pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę: RR=0,28 (95% CI=0,20; 0,39),</li> </ul> Szczepionka Chiron Biocine (3 komponenty): <ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy pacjenci: RR=0,25 (95% CI=0,17; 0,36),</li> <li>pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę: RR=0,25 (95% CI=0,17; 0,36).</li> </ul>
Gustafsson 1996	Schemat szczepień: 2., 4. i 6. miesiąc. Komparator pełnokomórkowy: Connaught	Szczepionka SmithKline Beecham (2 komponenty): <ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy pacjenci: RR=0,83 (95% CI=0,65; 1,05),</li> <li>pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę: RR=0,83 (95% CI=0,66; 1,05),</li> </ul> Szczepionka Chiron Biocine (3 komponenty): <ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy pacjenci: RR=0,29 (95% CI=0,21; 0,40),</li> <li>pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę: RR=0,30 (95% CI=0,22; 0,42).</li> </ul>
PVSG 1998	Schemat szczepień: 2., 4.-10., 6.-12. i 15.-18. miesiąc. Komparator pełnokomórkowy: Lederle	Szczepionka Lederle/Takeda: <ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy pacjenci: RR=2,1 (95% CI=3,1),</li> <li>pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę: brak informacji.</li> </ul>
Simondon 1997	Schemat szczepień: 2., 4. i 6. miesiąc. Komparator pełnokomórkowy: Pasteur-Merieux	Szczepionka Pasteur-Merieux: <ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy pacjenci: RR=2,42 (95% CI=1,35; 4,34),</li> <li>pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę: RR=2,06 (95% CI=1,25; 3,39).</li> </ul>
AHGSPV 1997	Schemat szczepień: 2., 5 i 12. miesiąc. Komparator pełnokomórkowy: Evans Medical	Szczepionka Chiron-Biocine: <ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy pacjenci: RR=2,55 (95% CI=1,50; 4,33),</li> <li>pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę: RR=1,84 (95% CI=1,36; 2,51),</li> </ul> Szczepionka Connaught: <ul style="list-style-type: none"> <li>wszyscy pacjenci: RR=1,40 (95% CI=0,78; 2,52),</li> <li>pacjenci, którzy otrzymali <math>\geq 1</math> dawkę: RR=1,25 (95% CI=0,90; 1,75).</li> </ul>

CI – przedział ufności; RR – ryzyko względne;

Na podstawie analizy badań można stwierdzić, że nie wszystkie szczepionki pełnokomórkowe są skuteczne. Szczepionka Connaught w badaniu Greco 1996 miała skuteczność równą 36% (95%CI=14-52%), natomiast w badaniu Gustafsson 1996 równą 48% (95%CI=37-58%). Badania dla szczepionek z pełnokomórkowym komponentem krztuśca wykazują, że szczepionki te mogą mieć szeroki zakres skuteczności – od niskiej do wyższej. Trudno jest zatem na podstawie włączonych badań i ich analizy wnioskować na temat wyższej skuteczności jednej ze szczepionek.

### 8.5.3 Podsumowanie porównania szczepionek z pełnokomórkowym (wP) i bezkomórkowym (aP) komponentem krztuśca

Interpretacja wyników dotyczących skuteczności nie jest łatwa, w opracowaniu Mansour-Ghanaei 2016 przeprowadzono metaanalizę wyników dotyczących zapadalności na krztuśca w poszczególnych ramionach, otrzymano istotnie statystycznie lepszy wynik dla szczepionki bezkomórkowej. Badania jednak charakteryzowały się bardzo dużą heterogenicznością,  $I^2=91\%$ . W opracowaniu Zhang 2014 nie zdecydowano się na metaanalizę badań przez wysoką heterogeniczność. Zestawiono wyniki ryzyka względnego z poszczególnych odnalezionych badań oceniających skuteczność szczepionek. Wyniki nie są jednoznaczne, wskazują raczej że trudno jest mówić o różnicach w skuteczności szczepionek z pełnokomórkowym i bezkomórkowym komponentem krztuśca. Jeżeli takie różnice występują, to raczej na korzyść szczepionki bezkomórkowej, jak dowiedziono w publikacji Mansour-Ghanaei 2016. Wydaje się, że możliwe do zbadania różnice mogą występować dopiero pomiędzy poszczególnymi produktami. Takie analizy jednak nie są możliwe do przeprowadzenia, głównie z tego względu, że szczepionka obecnie stosowana w ramach polskiego PSO nie jest w zasadzie przebadana.

## 8.6 Wyniki dotyczące skuteczności opracowane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego

W tabelach poniżej (por. Tab. 46 i Tab. 47) zestawiono wyniki seroprotekcji/serokonwersji zbadane po szczepieniu pierwotnym dwoma lub trzema dawkami oraz po szczepieniu przypominającym. Wyniki wskazują na wysoką immunogenność szczepionki Hexacima<sup>®</sup>, zarówno w przypadku szczepień pierwotnych, jak i uzupełniających

**Tab. 46. Wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji miesiąc po szczepieniu pierwotnym dwoma lub trzema dawkami szczepienia Hexacima<sup>®</sup>.**

Wartości progowe przeciwciał		Dwie dawki		Trzy dawki	
		3-5 miesiąc życia (N=249**)	6., 10., 14. tydzień życia (N=123 do 220†)	2., 3., 4. miesiąc życia (N=322††)	2., 4., 6. miesiąc życia (N=934 do 1270‡)
Przeciwciała anty-D (≥ 0,01 j.m./ ml)		99,6%	97,6%	99,7%	97,1%
Przeciwciała anty-T (≥ 0,01 j.m./ ml)		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Przeciwciała anty-PT	min. 4-krotny wzrost poziomu	93,4%	93,6%	88,3%	96,0%
	odpowiedź na szczepienie (wzrost lub stały poziom przeciwciał)	98,4%	100,0%	99,4%	99,7%

Wartości progowe przeciwciał		Dwie dawki	Trzy dawki		
		3-5 miesiąc życia (N=249 <sup>**</sup> )	6., 10., 14. tydzień życia (N=123 do 220†)	2., 3., 4. miesiąc życia (N=322††)	2., 4., 6. miesiąc życia (N=934 do 1270‡)
Przeciwciała anty-FHA	min. 4-krotny wzrost poziomu	92,5%	93,1%	90,6%	97,0%
	odpowiedź na szczepienie (wzrost lub stały poziom przeciwciał)	99,6%	100,0%	99,7%	99,9%
Przeciwciała anty-HBs (≥ 10 mj.m./ml)	Ze szczepieniem przeciw HB po urodzeniu	b.d.	99,0%	b.d.	99,7%
	Bez szczepienia przeciw HB po urodzeniu	97,2%	95,7%	96,8%	98,8%
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 1 ≥ 8 (1/dil)		90,8%	100,0%	99,4%	99,9%
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 2 ≥ 8 (1/dil)		95,0%	98,5%	100,0%	100,0%
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 2 ≥ 8 (1/dil)		96,7%	100,0%	99,7%	99,9%
Przeciwciała anty-PRP (≥ 0,15 µg/ml)		71,5%	95,4%	96,2%	98,0%

<sup>\*\*</sup> 3, 5 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Finlandia, Szwecja)

† 6, 10, 14 tydzień życia z lub bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Republika Południowej Afryki)

†† 2, 3, 4 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Finlandia)

‡ 2, 4, 6 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Argentyna, Meksyk, Peru) oraz ze szczepieniem przeciw wzv B po urodzeniu (Kostaryka i Kolumbia)

D – błonica; dil – rozcieńczenie; FHA – antygen krztuśca; HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca; PT – antygen krztuśca; T – tężec;

Źródło: ChPL Hexacima

**Tab. 47. Wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji miesiąc po dawce uzupełniającej szczepienia Hexacima®.**

Wartości progowe przeciwciał	Dawka uzupełniająca w 11-12 miesiącu życia po dwudawkowym szczepieniu pierwotnym	Dawka uzupełniająca w drugim roku życia po trzydawkowym szczepieniu pierwotnym		
	3-5 miesiąc życia (N=249 <sup>**</sup> )	6., 10., 14. tydzień życia (N=204†)	2., 3., 4. miesiąc życia (N=178††)	2., 4., 6. miesiąc życia (N=177 do 396‡)
Przeciwciała anty-D (≥ 0,01 j.m./ml)	100,0%	100,0%	100,0%	97,2%
Przeciwciała anty-T (≥ 0,01 j.m./ml)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Wartości progowe przeciwciał		Dawka uzupełniająca w 11-12 miesiącu życia po dwudawkowym szczepieniu pierwotnym	Dawka uzupełniająca w drugim roku życia po trzydawkowym szczepieniu pierwotnym		
		3-5 miesiąc życia (N=249 <sup>**</sup> )	6. ,10. ,14. tydzień życia (N=204†)	2. ,3. ,4. miesiąc życia (N=178††)	2. ,4. ,6. miesiąc życia (N=177 do 396‡)
Przeciwciała anty-PT	min. 4-krotny wzrost poziomu	94,3%	94,4%	86,0%	96,2%
	odpowiedź na szczepienie (wzrost lub stały poziom przeciwciał)	97,6%	100,0%	94,3%	100,0%
Przeciwciała anty-FHA	min. 4-krotny wzrost poziomu	97,6%	99,4%	94,3%	98,4%
	odpowiedź na szczepienie (wzrost lub stały poziom przeciwciał)	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Przeciwciała anty-HBs (≥ 10 mj.m./ml)	Ze szczepieniem przeciw HB po urodzeniu	b.d.	100,0%	b.d.	99,7%
	Bez szczepienia przeciw HB po urodzeniu	96,4%	98,5%	98,9%	99,4%
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 1 ≥ 8 (1/dil)		100,0%	100,0%	98,9%	100,0%
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 2 ≥ 8 (1/dil)		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 2 ≥ 8 (1/dil)		99,6%	100,0%	100,0%	100,0%
Przeciwciała anty-PRP (≥ 0,15 µg/ml)		93,5%	98,5%	98,9%	98,3%

<sup>\*\*</sup> 3, 5 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Finlandia, Szwecja)

† 6, 10, 14 tydzień życia z lub bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Republika Południowej Afryki)

†† 2, 3, 4 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Finlandia)

‡ 2, 4, 6 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Argentyna, Meksyk, Peru) oraz ze szczepieniem przeciw wzv B po urodzeniu (Kostaryka i Kolumbia)

D – błonica; dil – rozcieńczenie; FHA – antygen krztuśca; HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca; PT – antygen krztuśca; T – tężec;

Źródło: ChPL Hexacima

W Tab. 48 zestawiono długoterminowe wyniki immunoprotekcji szczepionki Hexacima<sup>®</sup>, które wskazują na utrzymywanie się odpowiedzi immunologicznej (ocena po 4/5-ciu latach)

różnych schematów szczepień powyżej poziomów uznawanych za ochronne lub wartości progowych przeciwciał dla antygenów szczepionki.

**Tab. 48. Wskaźniki seroprotekcji w wieku 4-5 lat po podaniu szczepienia Hexacima®.**

Wartości progowe przeciwciał	Szczepienie pierwotne w 6., 10. oraz 14. tygodniu życia oraz dawka uzupełniająca pomiędzy 15. a 18. miesiącem życia		Szczepienie pierwotne w 2., 4. oraz 6. miesiącu życia oraz dawka uzupełniająca pomiędzy 12. a 24. miesiącem życia	
	Bez szczepienia przeciwko HB po urodzeniu (N=173)	Ze szczepieniem przeciwko HB po urodzeniu (N=103)	Ze szczepieniem przeciwko HB po urodzeniu (N=202)	
Przeciwciała anty-D	≥ 0,01 j.m./ml	98,2%	97,0%	100,0%
	≥ 0,1 j.m./ml	75,3%	64,4%	57,2%
Przeciwciała anty-T	≥ 0,01 j.m./ml	100,0%	100,0%	100,0%
	≥ 0,1 j.m./ml	89,5%	82,8%	80,0%
Przeciwciała anty-PT (≥ 8 EU/ml)		42,5%	23,7%	22,2%
Przeciwciała anty-FHA (≥ 8 EU/ml)		93,8%	89,0%	85,6%
Przeciwciała anty-HBs (≥ 10 mj.m./ml)		73,3%	96,1%	92,3%
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 1 ≥ 8 (1/dil)	nie ma zastosowania	nie ma zastosowania	nie ma zastosowania	99,5%
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 2 ≥ 8 (1/dil)	nie ma zastosowania	nie ma zastosowania	nie ma zastosowania	100,0%
Przeciwciała przeciw wirusowi polio typ 2 ≥ 8 (1/dil)	nie ma zastosowania	nie ma zastosowania	nie ma zastosowania	100,0%
Przeciwciała anty-PRP (≥ 0,15 µg/ml)		98,8%	100,0%	100,0%

\*\* 3, 5 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Finlandia, Szwecja)

† 6, 10, 14 tydzień życia z lub bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Republika Południowej Afryki)

†† 2, 3, 4 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Finlandia)

‡ 2, 4, 6 miesiąc życia bez szczepienia przeciw wzv B po urodzeniu (Argentyna, Meksyk, Peru) oraz ze szczepieniem przeciw wzv B po urodzeniu (Kostaryka i Kolumbia)

D – błonica; dil – rozcieńczenie; FHA – antygen krztuśca; HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca; PT – antygen krztuśca; T – tężec;

Źródło: ChPL Hexacima

## 9 Analiza bezpieczeństwa

### 9.1 Szczepionka Hexacima® vs DTaP + IPV + Hib + HB – porównanie pośrednie przez DTaP

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla szczepionki Hexacima® ze szczepionką trzyskładnikową + IPV + Hib + HB w zakresie możliwych do porównania pośredniego punktów końcowych. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem wyników badań: Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011, Tregnaghi 2012, Chattarjee 2012, Guerra 2009 oraz Li 2011 (por. rozdz. 7). Otrzymane wyniki dla reakcji w miejscu podania i ogólnoustrojowych nie uzyskały istotności statystycznej (por. Tab. 49). Wyniki wskazują jednak na statystycznie istotnie większe ryzyko ciężkich reakcji ogólnoustrojowych w ramieniu szczepionki Hexacima®.

**Tab. 49. Reakcje w miejscu podania – Hexacima® vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.**

Punkt końcowy	OR (95%CI)	RD (95%CI)
Reakcje w miejscu podania	1,23 (0,81; 1,86)	1,24 (-5,53; 8,01)
Reakcje ogólnoustrojowe	1,27 (0,81; 2,00)	2,61 (-4,03; 9,25)
Ciężkie reakcje ogólnoustrojowe	<b>4,54 (1,74; 11,86)</b>	<b>11,90 (5,72; 18,08)</b>

CI – przedział ufności; DTaP – szczepionka trzyskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowy składnik); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – Haemophilus influenzae typu b; IPV – poliomyelitis; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka.

W analizie bezpieczeństwa porównania szczepionki Hexacima® vs DTaP+IPV+Hib+HB wykazano raczej brak znaczących różnic w bezpieczeństwie, z wyjątkiem wyniku dla ciężkich reakcji ogólnoustrojowych. Należy podkreślić jednak, że wynik ten jest obarczony dużym ryzykiem błędu, szczególnie uwzględniając niski odsetek ciężkich reakcji raportowanych w ChPL Hexacima (por. Tab. 60)

### 9.2 Szczepionka Hexacima® vs DTwP + IPV + Hib + HB – porównanie pośrednie przez DTwP

Przeprowadzono porównanie pośrednie dla szczepionki Hexacima® ze szczepionką trzyskładnikową z pełnokomórkowym komponentem krztuśca dla punktów końcowych: zaczerwienienie i obrzęk w miejscu podania oraz gorączka. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem wyników badań: Macias 2012 i Nolan 2001 (por. rozdz. 7). Wszystkie wyniki dla miary bezwzględnej oraz jeden wynik dla miary względnej wskazują na lepsze bezpieczeństwo szczepionki Hexacima® od szczepionki DTwP wraz z pojedynczymi IPV, Hib i HB (por. Tab. 50).

**Tab. 50. Reakcje w miejscu podania – Hexacima® vs DTwP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.**

Punkt końcowy	OR (95%CI)	RD (95%CI)
Zaczerwienienie w miejscu podania	0,90 (0,55; 1,47)	-6,77 (-13,46; -0,08)
Obrzęk w miejscu podania	0,78 (0,47; 1,30)	-14,86 (-21,53; -8,19)
Gorączka	<b>0,24 (0,15; 0,39)</b>	<b>-16,69 (-24,03; -9,35)</b>

CI – przedział ufności; DTwP – szczepionka trzyskładnikowa przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (pełnokomórkowy składnik); HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – Haemophilus influenzae typu b; IPV – poliomyelitis; OR – iloraz szans; RD – różnica ryzyka.

Mimo częściowo nieistotnych statystycznie wyników, przewaga szczepionki Hexacima® nad szczepionką DTwP + IPV + Hib + HB (a więc typu szczepionki obecnie podawanej w polskim PSO) w zakresie bezpieczeństwa wydaje się być pewna, szczególnie w świetle porównania szczepionki z bezkomórkowym i pełnokomórkowym komponentem krztuśca przedstawionego w rozdz. 9.7.

### 9.3 Podsumowanie

Wyniki porównań pośrednich ze szczepionką trzyskładnikową są niejednoznaczne. Porównywano się jednak z innymi szczepionkami trzyskładnikowymi (z pełnokomórkowym i bezkomórkowym komponentem krztuśca). Wyniki dla porównania ze szczepionką z bezkomórkowym komponentem krztuśca wskazują na lepsze bezpieczeństwo szczepionki trzyskładnikowej w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych. Wyniki zaś dla porównania ze szczepionką z pełnokomórkowym komponentem krztuśca wskazują na lepsze bezpieczeństwo technologii Hexacima®. Ze względu na fakt, że w ramach polskiego PSO stosowana jest szczepionka z pełnokomórkowym komponentem krztuśca, ważniejsze wydaje się to porównanie. Porównanie to jest jednak obarczone wieloma ograniczeniami (por. rozdz. 10), również ze względu na nieduży ładunek informacyjny.

### 9.4 Szczepionka 6w1 vs 3w1 – porównanie bezpośrednie

#### 9.4.1 Zgon z dowolnej przyczyny

Zdarzenia zgonu z dowolnej przyczyny w ciągu 30 dni od szczepienia raportowano w badaniu Duszyński 2019 (por. Tab. 51). W badaniu porównywano szczepionkę sześcioskładnikową ze szczepionką DTaP, nie precyzowano, jaki produkt podawano, czy jakie inne szczepionki. Wyniki badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologiami w zakresie zgonu z dowolnej przyczyny.

**Tab. 51. Zgon z dowolnej przyczyny (w ciągu 30 dni od szczepienia) – szczepionka sześcioskładnikowa vs szczepionka trzyskładnikowa.**

Badanie	Kohorta	6w1, n/N (%)	3w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
Duszyński 2019	pacjenci 2-miesięczni	85/1006749 (0,008%)	93/ 856217 (0,011%)	OR = 0,78 (0,58; 1,04), 0,0932 RD = 0,00 (-0,01; 0,00), 0,0957

Badanie	Kohorta	6w1, n/N (%)	3w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
	pacjenci 4- miesięczni	70/897319 (0,008%)	57/779392 (0,007%)	OR = 1,07 (0,75; 1,51), 0,7175 RD = 0,00 (0,00; 0,00), 0,7168
	pacjenci 6- miesięczni	31/790690 (0,004%)	36/702072 (0,005%)	OR = 0,76 (0,47; 1,24), 0,2733 RD = 0,00 (0,00; 0,00), 0,2757

3w1 – szczepionka trzyskładnikowa; 6w1 – szczepionka trzyskładnikowa; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 9.4.2 Zgon z niespecyficznego przyczyny

Zdarzenia zgonu z niespecyficznego przyczyny w ciągu 30 dni od szczepienia raportowano w badaniu Duszyński 2019 (por. Tab. 52). Wyniki badania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy technologiami w zakresie zgonu z niespecyficznego przyczyny.

**Tab. 52. Zgon z niespecyficznego przyczyny (w ciągu 30 dni od szczepienia) – szczepionka sześciuskładnikowa vs szczepionka trzyskładnikowa.**

Badanie	Kohorta	6w1, n/N (%)	3w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
Duszyński 2019	pacjenci 2- miesięczni	55/1006749 (0,005%)	50/856217 (0,006%)	OR = 0,94 (0,64; 1,37), 0,7330 RD = 0,00 (0,00; 0,00), 0,7337
	pacjenci 4- miesięczni	32/897319 (0,004%)	31/779392 (0,004%)	OR = 0,90 (0,55; 1,47), 0,6649 RD = 0,00 (0,00; 0,00), 0,6660
	pacjenci 6- miesięczni	11/790690 (0,001%)	14/702072 (0,002%)	OR = 0,70 (0,32; 1,54), 0,3715 RD = 0,00 (0,00; 0,00), 0,3740

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 9.5 Szczepionka Hexacima® vs 5w1 + pojedyncza – porównanie bezpośrednie

Do analizy włączono cztery badania: Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011 oraz Tregnaghi 2012 (por. rozdz. 3.2.1).

### 9.5.1 Dowolne zdarzenie niepożądane

Dowolne zdarzenia niepożądane raportowano w jednym badaniu. Nie otrzymano istotnych statystycznie różnic (por. Tab. 53).

**Tab. 53. Dowolne zdarzenia niepożądane – Hexacima® vs szczepionka pięciuskładnikowa + pojedyncza.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima®, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
Tregnaghi 2011	od 1. do 6. wi- zyty u lekarza	305/311 (98,1%)	307/312 (98,4%)	OR = 0,83 (0,25; 2,74), 0,7572 RD = -0,33 (-2,40; 1,74), 0,7569



Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima <sup>®</sup> , n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
---------	---------------------	---------------------------------	--------------	--

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

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 9.5.2 Reakcje ogólnoustrojowe

Reakcje ogólnoustrojowe raportowano w dwóch badaniach. W żadnym z badań nie oszacowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (por. Tab. 54). Również w metaanalizie badań nie otrzymano istotnych statystycznie różnic, zarówno dla miary względnej (por. Rys. 33), jak i bezwzględnej (por. Rys. 34).

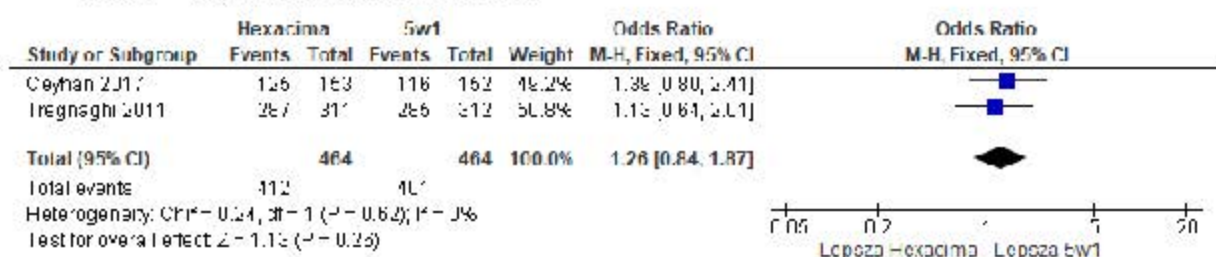
**Tab. 54. Reakcje ogólnoustrojowe – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima <sup>®</sup> , n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
Ceyhan 2017	7 dni od szczepienia pierwotnego	125/153 (81,7%)	116/152 (76,3%)	OR = 1,39 (0,80; 2,41), 0,2494 RD = 5,38 (-3,74; 14,51), 0,2474
Tregnaghi 2011	7 dni od podania	287/311 (92,3%)	285/312 (91,3%)	OR = 1,13 (0,64; 2,01), 0,6699 RD = 0,94 (-3,37; 5,24), 0,6697

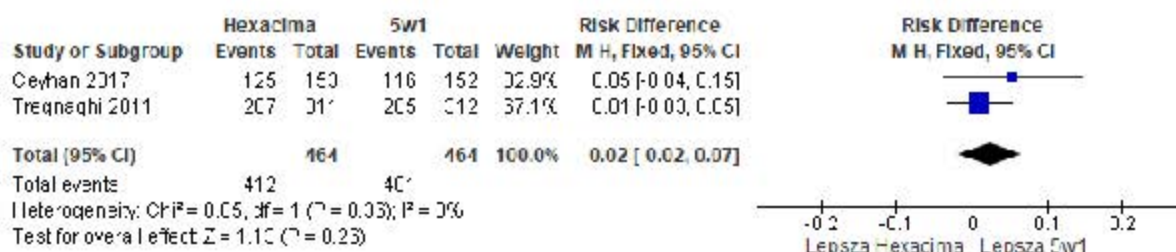
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych; wartości dla metaanalizy podano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

**Rys. 33. Reakcja ogólnoustrojowa – Hexacima<sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 34. Reakcja ogólnoustrojowa – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

### 9.5.3 Ciężkie reakcje ogólnoustrojowe

Reakcje ogólnoustrojowe raportowano w dwóch badaniach. W badaniach oszacowano istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń w ramieniu szczepionki Hexacima® (por. Tab. 55). Również w metaanalizie wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość zdarzeń w ramieniu szczepionki Hexacima®, zarówno dla miary względnej (por. Rys. 35), jak i bezwzględnej (por. Rys. 36).

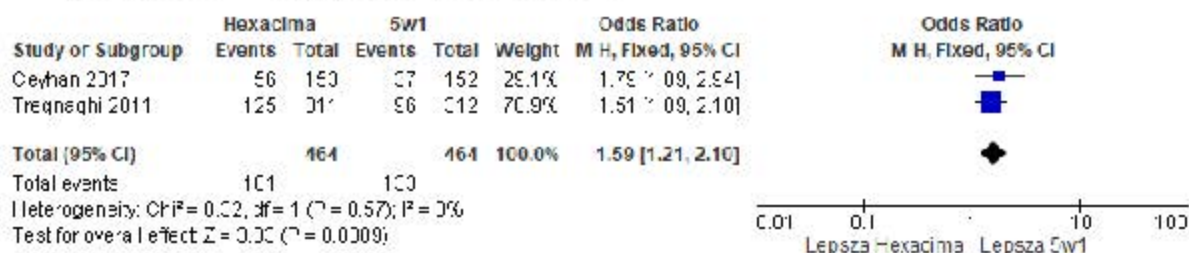
**Tab. 55. Ciężkie reakcje ogólnoustrojowe – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima®, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
Ceyhan 2017	7 dni od szczepień pierwotnych	56/153 (36,6%)	37/152 (24,3%)	OR = 1,79 (1,09; 2,94), 0,0207
				RD = 12,26 (2,02; 22,50), 0,0189
				8 NNH (4; 49) NNH
Tregnaghi 2011	od 1. do 6. wizyty u lek	125/311 (40,2%)	96/312 (30,8%)	OR = 1,51 (1,09; 2,10), 0,0142
				RD = 9,42 (1,95; 16,90), 0,0135
				11 NNH (6; 51) NNH

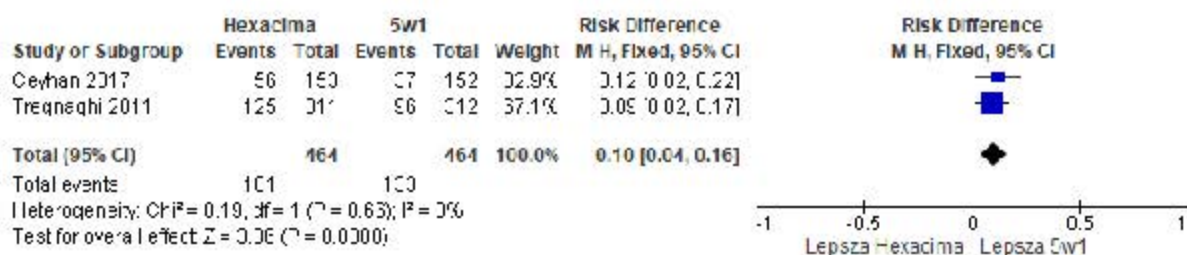
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

**Rys. 35. Ciężkie reakcje ogólnoustrojowe – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 36. Ciężkie reakcje ogólnoustrojowe – Hexacima® vs szczepionka pięciokładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

### 9.5.4 Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane

Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane raportowano w dwóch badaniach. W żadnym z badań nie oszacowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencjami (por. Tab. 56). Również w metaanalizie badań nie otrzymano istotnych statystycznie różnic, zarówno dla miary względnej (por. Rys. 37), jak i bezwzględnej (por. Rys. 38).

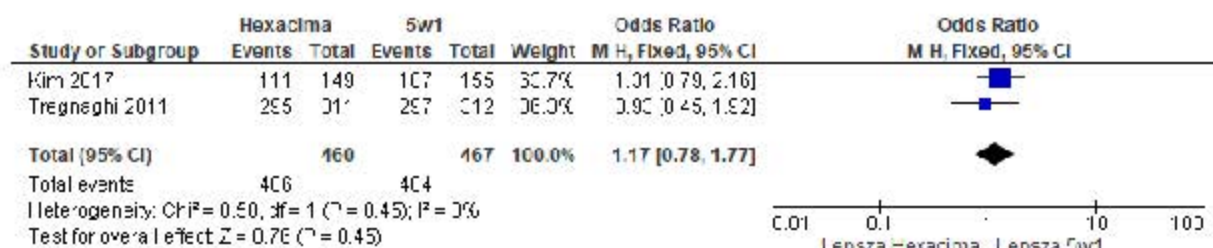
**Tab. 56. Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane – Hexacima® vs szczepionka pięciokładnikowa + pojedyncza.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima®, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
Kim 2017	7 dni od podania	111/149 (74,5%)	107/155 (69,0%)	OR = 1,31 (0,79; 2,16), 0,2909
				RD = 5,46 (-4,63; 15,56), 0,2889
Tregnaghi 2011	od 1. do 6. wizyty u lekarza	295/311 (94,9%)	297/312 (95,2%)	OR = 0,93 (0,45; 1,92), 0,8467
				RD = -0,34 (-3,75; 3,08), 0,8466

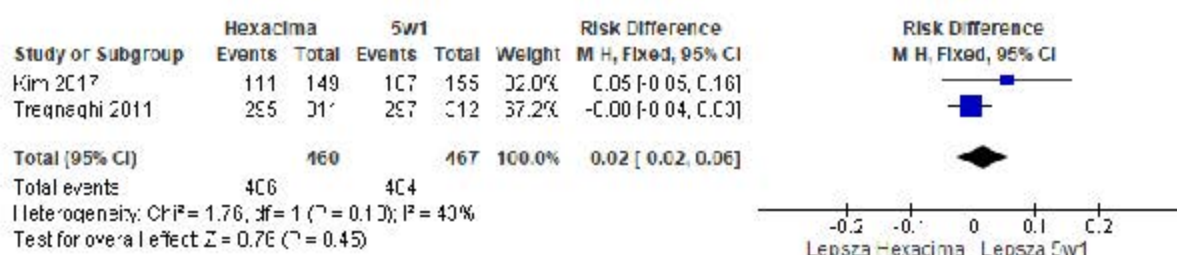
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

5w1 – szczepionka pięciokładnikowa + pojedyncza; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

**Rys. 37. Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane – Hexacima® vs szczepionka pięciokładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 38. Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

### 9.5.5 Reakcje w miejscu podania

Reakcje w miejscu podania raportowano w dwóch badaniach. W badaniu Tregnaghi 2011 oszacowano istotnie statystycznie większe ryzyko zdarzeń w ramieniu szczepionki Hexacima® (por. Tab. 57). Metaanaliza badań wskazuje na wyższą częstość zdarzeń w ramieniu Hexacima®, zarówno dla miary względnej (por. Rys. 39), jak i bezwzględnej (por. Rys. 40).

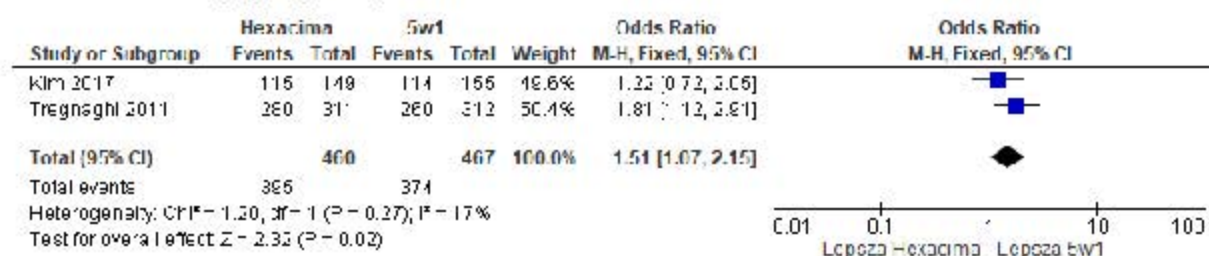
**Tab. 57. Reakcje w miejscu podania – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima®, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
Kim 2017	7 dni od podania	115/149 (77,2%)	114/155 (73,5%)	OR = 1,22 (0,72; 2,05), 0,4630
				RD = 3,63 (-6,04; 13,31), 0,4618
Tregnaghi 2011	7 dni od podania	280/311 (90,0%)	260/312 (83,3%)	<b>OR = 1,81 (1,12; 2,91), 0,0148</b>
				<b>RD = 6,70 (1,39; 12,01), 0,0134</b>
				<b>15 NNH (72; 8) NNH</b>

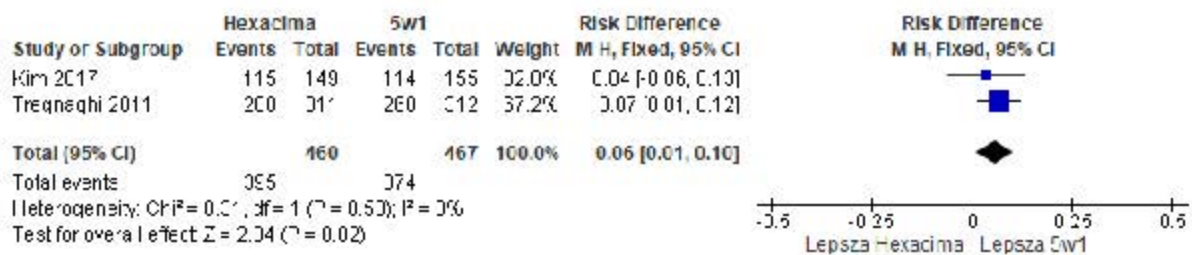
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

**Rys. 39. Reakcje w miejscu podania – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 40. Reakcje w miejscu podania – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

### 9.5.6 Dowolne ciężkie zdarzenia niepożądane

Dowolne ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano w trzech badaniach. W żadnym z badań nie otrzymano istotnych statystycznie wyników (por. Tab. 58). W metaanalizie również nie uzyskano istotnych statystycznie różnic, zarówno dla miary względnej (por. Rys. 41), jak i bezwzględnej (por. Rys. 42).

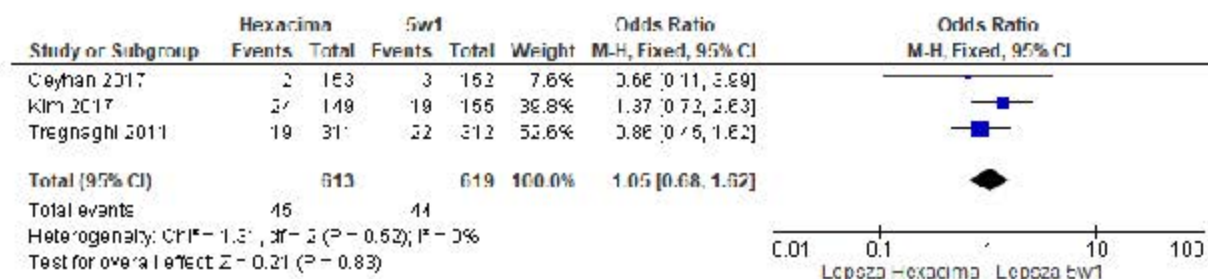
**Tab. 58. Dowolne ciężkie zdarzenia niepożądane – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima®, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
Ceyhan 2017	brak informacji	2/153 (1,3%)	3/152 (2,0%)	OR = 0,66 (0,11; 3,99), 0,6490
				RD = -0,67 (-3,52; 2,18), 0,6468
Kim 2017	brak informacji	24/149 (16,1%)	19/155 (12,3%)	OR = 1,37 (0,72; 2,63), 0,3370
				RD = 3,85 (-3,99; 11,69), 0,3360
Tregnaghi 2011	brak informacji	19/311 (6,1%)	22/312 (7,1%)	OR = 0,86 (0,45; 1,62), 0,6357
				RD = -0,94 (-4,83; 2,95), 0,6353

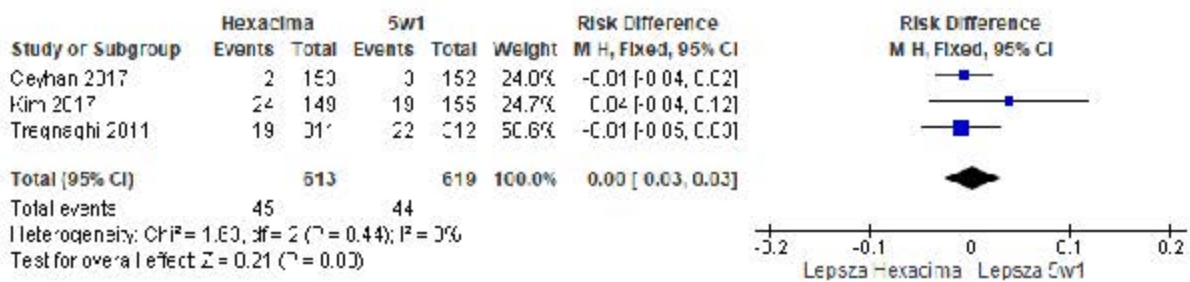
Wartości RD dla wyników uzyskanych z pojedynczych badań przedstawiono w formie punktów procentowych.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

**Rys. 41. Dowolne ciężkie zdarzenie niepożądane – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.**



**Rys. 42. Dowolne ciężkie zdarzenie niepożądane – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.**



Wartości z metaanalizy raportowano z dokładnością do liczb całkowitych ze względu na dokładność oprogramowania RevMan.

### 9.5.7 Ostry odczyn poszczepienny

Ostry odczyn poszczepienny raportowano tylko w jednym badaniu. Oszacowano, że ryzyko zdarzenia jest istotnie statystycznie wyższe w ramieniu szczepionki sześciokładnikowej (por. Tab. 59).

**Tab. 59. Ostry odczyn poszczepienny – Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima®, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
Treagnghi 2011	od 1. do 6. wizyty u lek	109/311 (35,0%)	54/312 (17,3%)	OR = 2,58 (1,77; 3,75), 0,0000
				RD = 17,74 (10,98; 24,50), 0,0000
				6 NNH (4; 9) NNH

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

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza; CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

### 9.5.8 Podsumowanie

Wyniki metaanalizy porównania Hexacima® vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza HB wskazują w większości przypadków na brak różnic pomiędzy szczepionkami. Istotne statystycznie różnice wykazano w zakresie poniższych punktów końcowych:

- ciężkie reakcje ogólnoustrojowe – na korzyść szczepionki pięcioskładnikowej,
- reakcje w miejscu podania – na korzyść szczepionki pięcioskładnikowej,

Niektóre punkty końcowe były raportowane w pojedynczych badaniach, nie było zatem możliwości przeprowadzenia metaanalizy. Wśród tych wyników zidentyfikowano istotność statystyczną dla jednego punktu końcowego:

- ostry odczyn poszczepienny – na korzyść szczepionki pięcioskładnikowej.

Wydaje się, że pomimo pojedynczych wyników istotnych statystycznie, analiza wskazuje raczej na brak różnic pomiędzy szczepionkami.

## 9.6 Wyniki dotyczące bezpieczeństwa opracowane na podstawie charakterystyki produktu leczniczego

Poniżej zestawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa opracowane na podstawie charakterystyk produktu leczniczego poszczególnych preparatów (por. Tab. 60).

Do klasyfikacji działań niepożądanych zastosowano następującą konwencję:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ );
- często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );
- niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ );
- rzadko (od  $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ );
- bardzo rzadko ( $< 1/10,000$ );
- nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tab. 60. Działania niepożądane z badań klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Hexacima®	DTwP* (częstość nieznana)	PV*	Hib*	HB
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze					Niezbyt często: drożdżycza, zapalenie śluzówki nosa *Ropień w miejscu wstrzyknięcia, zapalenie nosa i gardła, niezżyt nosa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		powiększenie i (lub) bolesność węzłów chłonnych			* Powiększenie węzłów chłonnych, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: reakcja nadwrażliwości Rzadko: reakcja anafilaktyczna*	reakcja alergiczna reakcja anafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny Szczepionka zawiera tiomersal (jako środek konserwujący), który może wywołać reakcję alergiczną.	Częstość nieznana: reakcja nadwrażliwości typu I na jeden ze składników szczepionki, taka jak pokrzywka, obrzęk naczyń nioruchowy, reakcja anafilaktyczna lub wstrząs anafilaktyczny.	Częstość nieznana: natychmiastowe reakcje nadwrażliwości takie jak obrzęk twarzy i obrzęk krtani	* Nadwrażliwość, reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często: jadłowstręt (utrata apetytu)	zmniejszenie lub utrata apetytu, zmniejszenie lub utrata pragnienia			Często: anoreksja * Zmniejszenie apetytu, anoreksja
Zaburzenia psychiczne		niepokój, apatia	Częstość nieznana: pobudzenie, senność oraz drażliwość w pierwszych godzinach lub dniach po szczepieniu i szybko ustępujące.	Bardzo często: drażliwość	Często: Bezsenność, nerwowość, drażliwość * Niepokój, bezsenność



Klasyfikacja układów i narządów	Hexacima®	DTwP* (częstość nieznana)	PV*	Hib*	HB
Zaburzenia układu nerwowego	<p>Bardzo często: płacz, senność</p> <p>Często: nietypowy płacz (długotrwały płacz)</p> <p>Rzadko: drgawki z lub bez gorączki*</p> <p>Bardzo rzadko: reakcje hipotoniczne lub epizody hipotensyjno-hiporeaktywne.</p>	<p>drgawki przebiegające z gorączką lub bez, szczękociskiem, wzrostem, a następnie obniżeniem napięcia mięśniowego,</p> <p>zaburzenia napięcia mięśniowego, w tym prężenia,</p> <p>epizod hipotoniczno-hiporeaktywny,</p> <p>zaburzenia lub utrata świadomości,</p> <p>hipotonia,</p> <p>senność,</p> <p>encefalopatia (dane literaturowe nie dowodzą jednoznacznie związku tego objawu ze szczepieniem szczepionkami zawierającymi pełnokomórkowy składnik krztuścowy),</p> <p>niedowład wiotki kończyny,</p> <p>zapalenie splotu ramiennego,</p> <p>przeczulica,</p> <p>drżenia,</p> <p>krzyk (płacz) mózgowy.</p>	<p>Częstość nieznana: drgawki (izolowane lub związane z gorączką) w ciągu kilku dni po szczepieniu, ból głowy, łagodne i przejściowe parestezje (przeważnie w dolnych kończynach) w ciągu dwóch tygodni po szczepieniu.</p>	<p>Częstość nieznana: drgawki z gorączką lub bez gorączki</p>	<p>Często: senność</p> <p>Rzadko: ból głowy, zawroty głowy</p> <p>Bardzo rzadko: zapalenie nerwu wzrokowego, porażenie nerwu twarzowego, zespół Guillain Barre, zaostrzenie przebiegu stwardnienia rozsianego</p> <p>* Drgawki, hipotonia, senność, ból głowy, zawroty głowy, omdlenie</p>
Zaburzenia serca		zaburzenia krążeniowo-oddechowe,			* Częstoskurcz

Klasyfikacja układów i narządów	Hexacima®	DTwP* (częstość nieznana)	PV*	Hib*	HB
		sinica			
Zaburzenia naczyniowe		zmiana zabarwienia kończyn (zaczerwienienie, zasinienie), bladość.			Często: krwiał * Obniżenie ciśnienia krwi
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		bezdech u bardzo niedojrzałych wcześniaków (urodzonych ≤ 28. tygodnia ciąży) (patrz punkt 4.4), zaburzenia oddychania, nieżyt górnych dróg oddechowych, kaszel, zapalenie oskrzeli.			* Kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często: wymioty często: biegunka	wymioty, biegunka.		Często: wymioty	Często: ból brzucha, biegunka, wymioty Rzadko: nudności * Wymioty, biegunka, nudności, ból brzucha
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Rzadko: wysypka	pokrzywka, wysypka plamista, wysypka grudkowa, wysypka plamisto-grudkowa, obrzęk naczyńioruchowy (obrzęk Quinckego),	Częstość nieznana: wysypka	Częstość nieznana: pokrzywka, wysypka, uogólniona wysypka, świądzenie	Często: wysypka rumieniowata, rumień Niezbyt często: łupież różowaty, wysypka, wysypka grudkowo-plamista * Rumień, pokrzywka, wysypka, świąd, wybroczyny

Klasyfikacja układów i narządów	Hexacima®	DTwP* (częstość nieznana)	PV*	Hib*	HB
		marmurkowatość skóry, wybroczyny.			
Zaburzenia mięśniowo - szkieletowe i tkanki łącznej		dreszcze, ograniczenie ruchomości i (lub) bolesność kończyny.	Częstość nieznana: łagodny i przemijający ból stawów i ból mięśni były zgłaszane w ciągu kilku dni po szczepieniu		Rzadko: ból mięśni, zapalenie stawów * Ból mięśni, bóle kończyn, kurcze mięśni, sztywność mięśni i stawów, ból stawów
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy					Niezbyt często: żółtaczka noworodków
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często: ból w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, opuchnięcie w miejscu wstrzyknięcia, drażliwość, Gorączka ( $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ). Często: Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Niezbyt często: guzek w miejscu wstrzyknięcia, wysoka gorączka ( $\geq 39,6^{\circ}\text{C}$ ) Rzadko: rozległy obrzęk kończyny.	zwiększona drażliwość, gorączka do $39 - 40^{\circ}\text{C}$ lub wyższa, odczyny miejscowe: zaczerwienienie, ból, obrzęk, Objawy te zwykle ustępują w ciągu 24 - 48 godzin. płacz, ciągły płacz trwający $\geq 3$ godziny (nieutulony płacz), obrzęk, obecność adiuwantu (wodorotlenek glinu) w szczepionce prowadzić może do powstania podskórnych guzków -	Bardzo często: ból w miejscu wstrzyknięcia, gorączka powyżej $38,1^{\circ}\text{C}$ . Często: zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia Niezbyt często: stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia Częstość nieznana: powiększenie węzłów chłonnych, reakcje w miejscu wstrzyknięcia takie jak obrzęk, które mogą wystąpić w ciągu 48 godzin po szczepieniu i mogą utrzymywać się przez 1 do 2 dni.	Bardzo często i często: reakcje w miejscu podania takie jak: ból, zaczerwienienie, obrzęk i (lub) stan zapalny, stwardnienie Często: gorączka, płacz (nieutulony lub nietypowy) Niezbyt często: gorączka ( $> 39^{\circ}\text{C}$ ) Częstość nieznana: - Duże reakcje w miejscu podania ( $> 50\text{ mm}$ ), takie jak rumień, obrzęk i (lub) stan zapalny lub stwardnienie i ból w miejscu wstrzyknięcia.	Bardzo często: ból w miejscu podania Często: gorączka, stwardnienie, obrzęk, tkliwość, stan zapalny, płacz bez uchwytnej przyczyny Rzadko: złe samopoczucie, zmęczenie * Reakcje w miejscu podania (rumień, obrzęk, ból, stan zapalny, opuchlizna, świąd, krwiak, stwardnienie, uczucie ciepła), gorączka, drażliwość, złe samopoczucie, osłabienie, zmęczenie, dreszcze

Klasyfikacja układów i narządów	Hexacima®	DTwP* (częstość nieznana)	PV*	Hib*	HB
		<p>ziarniniaków (bardzo rzadko, z częstością 1/100 000) przekształcających się niekiedy w aseptyczne ropnie.</p> <p>Ziarniniaki, które nie znikają w okresie 6 tygodni mogą być wynikiem rozwoju nadwrażliwości na glin.</p> <p>Obrzęk lub zmiana zabarwienia kończyn dolnych (zaczerwienienie, zasinienie) czasem z towarzyszącą marmurkowatością skóry lub wybroczynami, obserwowane w przypadku jednoczesnego podawania DTP - Szczepionki błoniczo-tężcowo-krztuścowej adsorbowanej i szczepionki przeciwko <i>Haemophilus influenzae</i> typ b i ustępujące samoistnie bez pozostawienia trwałych następstw.</p>		<p>- Obrzęk: obrzęk kończyny, w którą podano szczepionkę (może objąć całą kończynę); obrzęk jednej lub obu kończyn dolnych (pojawiający w ciągu kilku godzin po szczepieniu i ustępujący samoistnie w ciągu 24 godzin bez pozostawienia następstw. Może mu towarzyszyć sinica, rumień, przejściowa plamica i ostry płacz. Reakcje te były zgłaszane przeważnie po dawkach szczepionki podawanych w pierwszym roku życia (szczepienie pierwotne).</p>	
Badania diagnostyczne					Rzadko: przejściowe podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych

Klasyfikacja układów i narządów	Hexacima®	DTwP* (częstość nie- znana)	PV*	Hib*	HB
---------------------------------	-----------	--------------------------------	-----	------	----

\*Działania niepożądane ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu do obrotu.

*Opracowano na podstawie ChPL Hexacima, ChPL DTwP Biomed, ChPL IPV Sanofi, ChPL Hib Sanofi, ChPL HB Polypharm*

Powyżej przedstawiono zdarzenia niepożądane raportowane w dokumentach ChPL poszczególnych szczepionek. Zauważalnie więcej zdarzeń raportowano dla szczepionki trzyskładnikowej DTwP niż dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup>, jednocześnie przy braku informacji na temat częstości tych zdarzeń. Ocena zdarzeń niepożądanych w przypadku szczepionki DTwP występowała jedynie po wprowadzeniu do obrotu. Brak jest danych dotyczących zdarzeń ocenianych klinicznie. Na podstawie powyższego zdarzenia można również stwierdzić, że w przypadku podawania kilku szczepionek zamiast jednej znacząco zwiększamy prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń, ponieważ każde ze szczepień niesie dodatkowe ryzyko.

## 9.7 Porównanie szczepionek z pełnokomórkowym (wP) i bezkomórkowym (aP) komponentem krztuśca

### 9.7.1 Wyniki z opracowania Patterson 2018

Do opracowania włączono 11 badań, w których porównywano bezpieczeństwo szczepionek zawierających składnik pełnokomórkowy i bezkomórkowy krztuśca, na których podstawie przeprowadzono metaanalizę. Włączono 14 864 uczestników do metaanalizy w celu oszacowania ryzyka względnego zdarzeń niepożądanych następujących po immunizacji dla porównania pierwszych dawek szczepionek przeciwko krztuścowi zawierających składnik pełnokomórkowy i bezkomórkowy.

Poniżej w tabeli przedstawiono wyniki ryzyka względnego dla poszczególnych zdarzeń (por. Tab. 61). Dla większości punktów końcowych otrzymano istotny statystycznie wynik, wskazujący na zdecydowanie lepsze bezpieczeństwo szczepionki z bezkomórkowym komponentem krztuśca nad szczepionką z pełnokomórkowym komponentem.

**Tab. 61. Wyniki metaanaliz z badania Patterson 2018.**

Punkt końcowy	Wynik (wP vs aP)
Ogólne miejscowe reakcje	RR=2,73 (95% CI=2,33; 3,21); I <sup>2</sup> =0,0%
Świąd w miejscu iniekcji	RR=4,38 (95% CI=2,70; 7,12); I <sup>2</sup> =42,2%
Wrażliwość w miejscu iniekcji	RR=4,15 (95% CI=3,24; 5,31); I <sup>2</sup> =0,0%
Gorączka >38 °C	RR=9,21 (95% CI=5,39; 15,76); I <sup>2</sup> =0,0%
Senność	RR=1,34 (95% CI=1,18; 1,52); I <sup>2</sup> =0,0%
Wymioty	RR=1,28 (95% CI=0,91; 1,79); I <sup>2</sup> =0,0%
Anoreksja	RR=3,16 (95% CI=1,63; 6,19); I <sup>2</sup> =54,7%

aP – bezkomórkowy komponent krztuśca; CI – przedział ufności; RR – ryzyko względne; wP – pełnokomórkowy komponent krztuśca;

### 9.7.2 Wyniki z opracowania Zhang 2014

Do analizy bezpieczeństwa włączono 52 badania. W Tab. 62 przedstawiono wyniki metaanaliz dla punktów dot. bezpieczeństwa. Dla większości punktów końcowych otrzymano istotny statystycznie wynik, wskazujący na zdecydowanie lepszy profil bezpieczeństwa szczepionki

z bezkomórkowym komponentem krztuśca nad szczepionką z pełnokomórkowym komponentem.

**Tab. 62. Wyniki bezpieczeństwa z opracowania Zhang 2014.**

Punkt końcowy	Wynik dla szczepienia pierwotnego (aP vs wP)
Nieukończenie szczepień ze względu na zdarzenia niepożądane	RR=0,23 (95%CI=0,12; 0,43), p<0,0001; I <sup>2</sup> =82,22%
Zgon (z dowolnej przyczyny)	RR=0,87 (95%CI=0,62; 1,22), p=0,41; I <sup>2</sup> =0%
Zgon (spowodowany infekcją)	RR=0,97 (95%CI=0,23; 4,16), p=0,97; I <sup>2</sup> =0%
Drgawki	RR=0,47 (95%CI=0,31; 0,73), p=0,0; I <sup>2</sup> =0%
Hipotoniczne epizody hiporeaktywne	RR=0,26 (95%CI=0,08; 0,81), p=0,02; I <sup>2</sup> =50,35%
Anoreksja	RR=0,5 (95%CI=0,43; 0,6), p<0,0001; I <sup>2</sup> =47,05%
Drgawki	RR=0,56 (95%CI=0,4; 0,77), p=0; I <sup>2</sup> =91,38%
Gorączka	RR=0,34 (95%CI=0,3; 0,38), p<0,0001; I <sup>2</sup> =51,68%
Drażliwość/niepokój	RR=0,53 (95%CI=0,47; 0,59), p<0,0001; I <sup>2</sup> =75,31%
Przedłużony płacz	RR=0,33 (95%CI=0,24; 0,46), p<0,0001=0%
Wymioty	RR=0,69 (95%CI=0,46; 1,04), p=0,08; I <sup>2</sup> =34,12%
Ból/czułość	RR=0,20 (95%CI=0,17; 0,24), p<0,0001; I <sup>2</sup> =24,99%
Zaczerwienienie w miejscu podania	RR=0,47 (95%CI=0,41; 0,54), p<0,0001; I <sup>2</sup> =31,12%
Obrzęk/stwardnienie	RR=0,40 (95%CI=0,29; 0,54), p<0,0001; I <sup>2</sup> =87,73%

aP – bezkomórkowy komponent krztuśca; CI – przedział ufności; p – p-value; RR – ryzyko względne; wP – pełnokomórkowy komponent krztuśca;

### 9.7.3 Podsumowanie porównania szczepionek z pełnokomórkowym (wP) i bezkomórkowym (aP) komponentem krztuśca

Wyniki zestawionych przeglądów systematycznych wskazują na bezsprzecznie lepszy profil bezpieczeństwa szczepionki z bezkomórkowym komponentem krztuśca. Jak widać powyżej, niemal w każdym ocenianym punkcie końcowym dotyczącym bezpieczeństwa wykazano istotną statystycznie wyższość szczepionki aP. W przypadku oceny częstości zgonów nie wykazano istotności statystycznej, jednak wynik wskazuje, że w ramieniu wP występowało więcej zdarzeń. W badaniach sugerowana jest zmiana wytycznych, które dopuszczają stosowanie szczepionek z pełnokomórkowym komponentem krztuśca.

## 10 Ograniczenia

Największym ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest trudność porównania z właściwym komparatorem, którym jest szczepionka trzyskładnikowa stosowana w polskim PSO. Podkreślić należy, że brak możliwości porównania nie wynika z braku badań dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup>, ale z braku w zasadzie jakichkolwiek dowodów naukowych dla komparatora. Dlatego poza zwróceniem uwagi na sam wynik porównania pośredniego należy odnotować stopień przebadania danej szczepionki i, co za tym idzie, pewności związanej z oceną skuteczności i bezpieczeństwa.

W niniejszym opracowaniu uwzględniono zatem jak najbliższe porównanie, które obejmowało wszystkie szczepionki trzyskładnikowe. Należy jednak zaznaczyć, że w porównaniu tym odnaleziono głównie dane dla trzyskładnikowej szczepionki z bezkomórkowym komponentem krztuśca. Przeprowadzono też dodatkowe porównanie pośrednie uwzględniające szczepionkę DTwP+IPV+Hib+HB. Analiza ta jednak niosła ze sobą wiele ograniczeń.

Jak dowodzą jednak wyniki przedstawionego przeglądu (por. rozdz. 5), szczepionka z bezkomórkowym komponentem krztuśca jest bardziej bezpieczna, przy braku dostatecznych danych aby wnioskować o różnicach w skuteczności. Założenia niniejszej analizy były zatem bardzo konserwatywne – porównano szczepionkę sześcioskładnikową z trzyskładnikową z bezkomórkowym komponentem krztuśca, podczas gdy różnice w bezpieczeństwie w zdecydowanej mierze zależą od tego, czy w szczepionce wykorzystano składnik pełnokomórkowy, czy bezkomórkowy krztuśca.

Niewątpliwym ograniczeniem analizy jest również oparcie jej o surogatowe punkty końcowe (wyniki immunogenności), nie o wyniki rzeczywistej skuteczności klinicznej. Jednak badania skuteczności klinicznej, czyli zachorowalności, są bardzo trudne do przeprowadzenia oraz wymagają wielu lat obserwacji. Należy jednak zaznaczyć, że dla obecnie stosowanej technologii brak jest jakichkolwiek wyników badań, nawet z wynikami surogatowymi. Zatem ograniczone dane dla szczepionki Hexacima<sup>®</sup> są mimo wszystko bardzo wiarygodnym źródłem informacji.

Ograniczeniem analizy może być również brak wyników dotyczących jakości życia pacjentów przyjmujących poszczególne szczepionki oraz oceny zmian w organizacji opieki zdrowotnej. Te elementy bowiem mogłyby dodatkowo świadczyć o zdecydowanej przewadze szczepionki sześcioskładnikowej nad trzyskładnikową. Mniejsza liczba wkluc, a co za tym idzie zmniejszenie ilości wizyt u lekarza, powinno przełożyć się na większe zadowolenie pacjentów i ich rodziców (wyższa akceptowalność szczepień i *compliance*) oraz również pozwolić na bardziej wydajną organizację pracy przychodni i szpitali (koszty pośrednie).

Dodatkowo przeprowadzenie porównania z komparatorem głównym możliwe było jedynie przez porównanie pośrednie, a więc wykorzystując komparator pośredni, którym w tym przypadku była szczepionka pięcioskładnikowa (również komparator w analizie). Porównanie pośrednie jest mniej wiarygodnym sposobem analizy niż porównanie bezpośrednie, jednak nie odnaleziono badań umożliwiających porównanie bezpośrednie. Należy również dodać, że ograniczeniem może być brak dokładnie określonej technologii w kryteriach włączenia, jaka powinna być użyta w porównaniu pośrednim. Włączano badania z dowolną pięcioskładnikową szczepionką oraz dowolną szczepionką trzyskładnikową. W analizie wykorzystano badania



dla szczepionek o takich samych składnikach DTaP-IPV-Hib, jednak mogły to być różne technologie.

# 11 Dyskusja i wyniki

## 11.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem pracy była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania sześciokładnikowej szczepionki Hexacima® w uodparnianiu dzieci przeciw błonicy, krztuścowi, tężcowi, *poliomyelitis*, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B oraz inwazyjnym zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b.

We wstępnym wyszukiwaniu wskazano na konieczność uwzględnienia porównania pośredniego oraz ustalono, że zostanie ono przeprowadzone przez szczepionkę pięciokładnikową.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dla interwencji oraz porównania bezpośrednie ze szczepionką pięciokładnikową. Aby przeprowadzić porównanie z komparatorem głównym należało uwzględnić dodatkowy przegląd dla komparatora.

Dodatkową częścią niniejszego raportu jest przegląd dla porównania szczepionki z bezkomórkowym i pełnokomórkowym komponentem krztuśca.

Wszystkie przeglądy (z wyjątkiem wstępnego, który przeprowadzono tylko w bazie PubMed) przeprowadzono w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA, w tym zrzeszonych w INAHTA. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Ryzyko błędu systematycznego randomizowanych badań klinicznych oceniono przy pomocy kwestionariusza Cochrane, badań kohortowych bez randomizacji z zastosowaniem skali NOS. Jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR. Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Porównania pośrednie przeprowadzono metodą Buchera.

W toku przeszukiwań baz danych odnaleziono i włączono do analizy:

- w przeglądzie dla interwencji:
  - 3 przeglądy systematyczne,
  - 6 badań RCT dla porównania ze szczepionką pięciokładnikową,
  - 1 badanie obserwacyjne dla porównania ze szczepionką trzyskładnikową,
  - 1 badanie post-hoc dla porównania ze szczepionką trzyskładnikową;
- w przeglądzie dla komparatora (szczepionka pięciokładnikowa):
  - 6 badań RCT, z których do analizy włączono 4;
- w przeglądzie dla porównania szczepionki z pełnokomórkowym i bezkomórkowym komponentem krztuśca:
  - 5 przeglądów systematycznych,

Nie zidentyfikowano żadnych raportów HTA dotyczących analizowanego problemu decyzyjnego.

Większość włączonych badań RCT oceniono na nieznanie ryzyko wg skali Cochrane (zwykle nie było możliwości oceny, czy randomizację przeprowadzono prawidłowo). Badanie Duszyński otrzymało 7/9 pkt w skali NOS. Większość przeglądów systematycznych włączonych do analizy uzyskało krytycznie niską ocenę, tylko jeden uzyskał ocenę umiarkowaną.

W ramach przygotowywania niniejszego opracowania przeprowadzono szereg przeglądów systematycznych, aby porównać szczepionkę Hexacima<sup>®</sup> z obecnie dostępną w ramach PSO schematem szczepień. Okazało się to jednak niemożliwe ze względu na fakt, że szczepionka obecnie stosowana nie jest przebadaną technologią. Z tego względu starano się przeprowadzić jak najbardziej zbliżoną analizę, porównując szczepionkę sześcioskładnikową z trzyskładnikową z bezkomórkowym i pełnokomórkowym komponentem krztuśca oraz zestawiając również wyniki analiz dla porównania szczepionki z bezkomórkowym i pełnokomórkowym komponentem krztuśca.

Przeprowadzenie analizy skuteczności praktycznej okazało się niemożliwe ze względu na to, że w jedynym badaniu obserwacyjnym włączonym do opracowania raportowano tylko wyniki dotyczące bezpieczeństwa.

Należy również podkreślić, że część niewątpliwych korzyści, jakie niesie za sobą wprowadzenie stosowania szczepionki sześcioskładnikowej w zastępstwie trzyskładnikowej, jest niemożliwa lub trudna do oceny w badaniach klinicznych, tj.:

- mniejsza liczba wkluć, a zatem również bólu u niemowlęcia w pierwszych miesiącach życia, a dzięki temu lepsza akceptowalność szczepienia,
- redukcja liczby wizyt w kalendarzu szczepień może pozwolić na wykorzystanie tych zasobów na wykonanie dodatkowych szczepień zalecanych, jak również na redukcję kolejek do podstawowej opieki zdrowotnej,
- ograniczona możliwość błędów lekarskich i pielęgniarskich (mniejsza liczba wkluć, gotowa do podania zawiesina w przypadku szczepionki Hexacima<sup>®</sup>),
- ograniczona możliwość błędów lekarskich i pielęgniarskich, szybsze przygotowanie oraz łatwiejsze podanie szczepionki wynikające z jej w pełni płynnej postaci [Lloyd 2015].
- poprawienie terminowości w realizacji szczepień (poprawa *compliance*),
- łatwiejsze przechowywanie i utylizacja (mniejsza ilość fiolek).

## 11.2 Wyniki

### 11.2.1 Analiza skuteczności

Wszystkie wyniki analizy ilościowej zestawiono poniżej (por. Tab. 63). W dokumencie przedstawiono również analizę jakościową wyników GMT/GMC dla poszczególnych składników szczepionek. Wyniki te są trudne w interpretacji, dlatego poniżej przedstawiono jedynie wyniki analizy ilościowej.

Wyniki wskazują, że brak jest w zasadzie różnic pomiędzy szczepionkami Hexacima<sup>®</sup> i trzyskładnikową. Istotnie statystycznie wyniki otrzymano jedynie w porównaniu pośrednim dla takich punktów końcowych, jak:

- wskaźnik serokonwersji anty-PT (toksyna krztuśca) definiowany jako 4-krotny wzrost oraz
- wskaźnik serokonwersji anty-FHA (hemaglutynina włókienkowa) definiowany jako 4-krotny wzrost,

z korzyścią dla szczepionki Hexacima®.

W przypadku porównania ze szczepionką pięcioskładnikową w porównaniu bezpośrednim otrzymano istotnie statystycznie lepszy wynik w ramieniu szczepionki Hexacima® dla punktu końcowego wskaźnik seroprotekcji anty-T >1 IU/mL (po dawce uzupełniającej). Istotnie statystycznie gorszy wynik w ramieniu szczepionki Hexacima® otrzymano dla punktów końcowych:

- wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/mL}$  (po szczepieniu pierwotnym),
- wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost (po dawce uzupełniającej).

**Tab. 63. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności szczepionki Hexacima®.**

Punkt końcowy	Wynik: OR/RD (95% CI), p	Źródło
<b>Hexacima vs szczepionka trzyskładnikowa DTaP + IPV + Hib + HB</b>		
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)	porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań: Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011, Tregnaghi 2012, Chattarjee 2012, Guerra 2009, Li 2011 (por. rozdz. 7)
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)	
wskaźnik seroprotekcji anty-T >1 IU/mL (po dawce uzupełniającej)	OR=0,31 (0,04; 2,15) RD=-2,93 (-7,16; 1,30)	
wskaźnik seroprotekcji anty-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 anty-PRP-T $\geq 0,15$ $\mu\text{g/mL}$ (po dawce uzupełniającej)	OR= n.d. RD=2,29 (-21,47; 26,05)	
wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq 1$ $\mu\text{g/mL}$ (po szczepieniu pierwotnym)	OR=0,71 (0,33; 1,52) RD=-4,33 (-16,93; 8,27)	
wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq 1$ $\mu\text{g/mL}$ (po dawce uzupełniającej)	OR=0,63 (0,06; 6,30) RD=0,01 (-2,61; 2,63)	
wskaźnik seroprotekcji anty-HBs $\geq 10$ mIU/mL (po szczepieniu pierwotnym)	OR=0,52 (0,20; 1,33) RD=-3,24 (-7,30; 0,82)	

Punkt końcowy	Wynik: OR/RD (95% CI), p	Źródło
wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 1 $\geq$ 8 1/dil (po szczepieniu pierwotnym)	OR=0,14 (0,01; 2,05) RD=-0,42 (-1,54; 0,70)	
wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 1 $\geq$ 8 1/dil (po dawce uzupełniającej)	OR= n.d. RD=0,00 (-1,20; 1,20)	
wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 2 $\geq$ 8 1/dil (po szczepieniu pierwotnym)	OR=3,45 (0,10; 115,99) RD=0,26 (-1,25; 1,77)	
wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 2 $\geq$ 8 1/dil (po dawce uzupełniającej)	OR= n.d. RD=0,00 (-1,20; 1,20)	
wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3 $\geq$ 8 1/dil (po szczepieniu pierwotnym)	OR=0,11 (0,00; 5,38) RD=-0,36 (-1,79; 1,07)	
wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3 $\geq$ 8 1/dil (po dawce uzupełniającej)	OR= n.d. RD=0,00 (-1,20; 1,20)	
wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost (po szczepieniu pierwotnym)	OR=2,63 (0,81; 8,56) <b>RD=3,68 (0,85; 6,51)</b>	
wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost (po dawce uzupełniającej)	OR=2,19 (0,48; 9,94) RD=4,99 (-3,87; 13,85)	
wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost (po szczepieniu pierwotnym)	<b>OR=7,50 (1,86; 30,24)</b> <b>RD=16,12 (8,83; 23,41)</b>	
wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost (po dawce uzupełniającej)	OR=0,70 (0,19; 2,61) RD=-2,92 (-13,71; 7,87)	
<b>szczepionka sześciokładnikowa vs DTaP + IPV + Hib + HB</b>		
wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq$ 0,15 $\mu$ g/mL (po szczepieniu pierwotnym)	OR = 11,46 (0,63; 209,53), 0,1000 RD = 4,03 (0,27; 7,79), 0,0357	porównanie bezpośrednie, jedno badanie Polman 2001
wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq$ 0,1 $\mu$ g/mL (po szczepieniu pierwotnym)	OR = 0,55 (0,24; 1,26), 0,1579 RD = -5,65 (-13,37; 2,08), 0,1519	
<b>szczepionka Hexacima<sup>®</sup> vs pięciokładnikowa – porównanie bezpośrednie</b>		
wskaźnik seroprotekcji Anty-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 Anty-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 anty-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 anty-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 anty-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

Punkt końcowy	Wynik: OR/RD (95% CI), p	Źródło
wskaźnik seroprotekcji anty-T>0,1 IU/mL (po dawce uzupełniającej)	OR = n.d. RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000	Tregnaghi 2012
wskaźnik seroprotekcji anty-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 anty-T>1 IU/mL (po dawce uzupełniającej)	<b>OR = 3,91 (1,07; 14,19), 0,0385</b> <b>RD = 3,57 (0,41; 6,73), 0,0266</b>	Tregnaghi 2012
wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T ≥0,15 µg/mL (po szczepieniu pierwotnym)	<b>OR = 0,35 (0,17; 0,73), 0,005</b> RD = -3 (-9; 3), 0,31	metaanaliza, badania Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011
wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T ≥0,15 µg/mL (po dawce uzupełniającej)	OR = n.d. RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000	Tregnaghi 2012
wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T ≥1 µg/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 anty-PRP-T ≥1 µg/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 anty-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, 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

Punkt końcowy	Wynik: OR/RD (95% CI), p	Źródło
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)	<b>OR = 0,48 (0,25; 0,94), 0,0323</b> <b>RD = -5,87 (-11,11; -0,63), 0,0280</b>	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; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; PRP-T – polisacharyd Hib skoniugowany z białkiem tężca; PT – antygen krztuśca; RD – różnica ryzyka; T – tężec.

Analiza porównawcza szczepionek z pełnokomórkowym i bezkomórkowym komponentem krztuśca wskazuje na trudności w jednoznacznym wnioskowaniu o wyższości jakiegokolwiek technologii. Wydaje się, że jeżeli występują różnice w skuteczności, to raczej na korzyść szczepionki bezkomórkowej (por. badanie Mansour-Ghanaei 2016). Dokładnych wyników analizy nie przytoczono w podsumowaniu, ponieważ różnią się pomiędzy badaniami.

Szczególnie istotne są również wyniki długoterminowe immunogenności zestawione w ChPL Hexacima, świadczące o długim utrzymywaniu się odpowiedzi immunologicznej po podaniu różnych schematów szczepień szczepionką Hexacima®.

## 11.2.2 Analiza bezpieczeństwa

Wyniki wskazują, że brak jest w zasadzie różnic w bezpieczeństwie pomiędzy szczepionkami Hexacima® i trzyskładnikową DTaP. Istotnie statystycznie wyniki otrzymano jedynie w porównaniu pośrednim dla punktu końcowego ciężkie reakcje ogólnoustrojowe. Analiza wskazuje na lepszy profil bezpieczeństwa szczepionki Hexacima® nad szczepionką trzyskładnikową DTwP + IPV + Hib + HB.

W przypadku porównania ze szczepionką pięcioskładnikową w porównaniu bezpośrednim otrzymano istotnie statystycznie wyniki dla punktów końcowych:

- ciężkie reakcje ogólnoustrojowe,
- reakcje w miejscu podania oraz
- ostry odczyn poszczepienny,

na korzyść szczepionki pięcioskładnikowej.

Wszystkie wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono zbiorczo w tabeli poniżej (por. Tab. 64).

**Tab. 64. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa szczepionki Hexacima.**

Punkt końcowy	Wynik: OR/RD (95% CI), p	Źródło
<b>Hexacima vs szczepionka trzyskładnikowa DTaP + IPV + Hib + HB</b>		
reakcje w miejscu podania	OR = 1,23 (0,81; 1,86) RD = 1,24 (-5,53; 8,01)	porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań: Ceyhan 2017, Kim 2017, Tregnaghi 2011, Tregnaghi 2012, Chattarjee 2012, Guerra 2009, Li 2011 (por. rozdz. 7)
reakcje ogólnoustrojowe	OR = 1,27 (0,81; 2,00) RD = 2,61 (-4,03; 9,25)	
ciężkie reakcje ogólnoustrojowe	<b>OR = 4,54 (1,74; 11,86)</b> <b>RD = 11,90 (5,72; 18,08)</b>	
<b>Hexacima vs szczepionka trzyskładnikowa DTwP + PV + Hib + HB</b>		
Zaczerwienienie w miejscu podania	OR = 0,90 (0,55; 1,47) RD = -6,77 (-13,46; -0,08)	porównanie pośrednie z wykorzystaniem badań: Macias 2012, Nolan 2001 (por. rozdz. 7)
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)	
<b>szczepionka sześciokładnikowa vs trzyskładnikowa – porównanie bezpośre dni</b>		
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	jedno badanie 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	
<b>szczepionka Hexacima® vs pięciokładnikowa + pojedyncza – porównanie bezpośre dni</b>		
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	<b>OR = 1,59 (1,21; 2,10), 0,0009</b> <b>RD = 10 (4; 16), 0,0008</b>	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	<b>OR = 1,51 (1,07; 2,15), 0,02</b> <b>RD = 6 (1; 10), 0,02</b>	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



Punkt końcowy	Wynik: OR/RD (95% CI), p	Źródło
ostry odczyn poszczepienny	<b>OR = 2,58 (1,77; 3,75), 0,0000</b> <b>RD = 17,74 (10,98; 24,50), 0,0000</b>	Tregnaghi 2011

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; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Wyniki porównania szczepionek z bezkomórkowym i pełnokomórkowym komponentem krztuśca wskazują na bezsprzecznie lepszy profil bezpieczeństwa szczepionki z bezkomórkowym komponentem krztuśca (nie zestawiono dokładnych wyników, ponieważ nieznacznie różnią się między badaniami).

## 12 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa można stwierdzić, że

- nie odnotowano istotnych różnic między szczepionką Hexacima® a szczepionką trzyskładnikową DTaP + IPV + Hib + HB, zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa,
- 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,
- 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 wybranej grupie dzieci,
- wszystkie uwzględnione publikacje w niniejszym raporcie wskazują na wysoki poziom immunogenności szczepionki Hexacima®, również wysoki poziom immunogenności długoterminowej (4-5 lat),
- 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.

Dostępność wielu badań klinicznych dla szczepionki Hexacima wskazuje na jej bardzo dobre przebadanie pod kątem zarówno bezpieczeństwa, jak i skuteczności. Wyniki jednak analizy dla porównania ze szczepionką trzyskładnikową DTaP+IPV+Hib+HB są obarczone błędem oszacowania ze względu na wykorzystaną metodę porównania pośredniego. Wyniki również nie odzwierciedlają właściwego porównania ze szczepionką obecnie wykorzystywaną w ramach polskiego PSO (szczepionka stosowana obecnie w PSO właściwie nie jest przebadana). W rzeczywistości porównanie to lepiej może odzwierciedlać porównanie szczepionek z bezkomórkowym i pełnokomórkowym komponentem krztuśca oraz dodatkowe porównanie pośrednie z DTwP+IPV+Hib+HB. Jak wskazują wyniki opracowań wtórnych w tym zakresie, szczepionka z bezkomórkowym komponentem krztuśca charakteryzuje się zdecydowanie lepszym bezpieczeństwem. Co do wniosków dotyczących skuteczności, są one trudne w interpretacji i niemożliwe jest wysnucie ostatecznych wniosków. Porównanie pośrednie z DTwP+IPV+Hib+HB wskazuje na lepszy profil bezpieczeństwa szczepionki Hexacima®.

Obecnie w Polsce wciąż stosowana jest szczepionka z pełnokomórkowym komponentem krztuśca, pomimo że właściwy preparat nie został przebadany, natomiast wyniki dużych badań wskazują na gorsze bezpieczeństwo takich szczepionek w porównaniu z preparatami z bezkomórkowym komponentem krztuśca.

Wprowadzenie refundacji szczepionki sześciokładnikowej Hexacima® przyniesie również wiele korzyści, które nie są możliwe do oceny w typowym RCT. Są to korzyści głównie dotyczące jakości życia pacjentów, możliwości lepszej organizacji opieki zdrowotnej w zakresie szczepień, czy lepszego stosowania się do zaleceń lekarza.

W oparciu o zebrane dane i analizowane dowody należy stwierdzić, że stosowanie szczepionki w polskich warunkach w zastępstwie obecnie stosowanej szczepionki trzyskładnikowej przyniesie niewątpliwe korzyści zarówno kliniczne, jak i trudniej oceniane korzyści w obszarze jakości życia pacjentów, organizacji opieki medycznej, czy nawet poprawy wyszczepialności.

# 13 Aneks 1. Wyniki porównania szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa

## 13.1 Skuteczność

### 13.1.1 Wskaźnik seroprotekcji anty-D $\geq 0,01$ IU/mL

Tab. 65. Wskaźnik seroprotekcji anty-D  $\geq 0,01$  IU/mL – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa.

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Chatterjee 2012	1 miesiąc	66/130 (50,8%)	80/122 (65,6%)	OR = 1,52 (0,06; 37,37), 0,7980
				RD = 0,12 (-0,32; 0,56), 0,5897
				825,00 NNT (313,12 NNH; 178,00 NNT)
Guerra 2009	1 miesiąc	305/311 (98,1%)	307/312 (98,4%)	OR = n.d.
				RD = 0,00 (-0,42; 0,42), 1,0000
				N.A. NNH (238,31 NNH; 238,31 NNT)
Li 2011	1 miesiąc	305/311 (98,1%)	307/312 (98,4%)	OR = n.d.
				RD = 0,00 (-0,82; 0,82), 1,0000
				N.A. NNH (121,56 NNH; 121,56 NNT)
ŁĄCZNIE				OR = n.d. RD = 0,05 (-0,24; 0,34), 0,7308
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Guerra 2009	1 miesiąc	305/311 (98,1%)	307/312 (98,4%)	OR = n.d.
				RD = 0,00 (-0,58; 0,58), 1,0000
				N.A. NNH (171,20 NNH; 171,20 NNT)
Li 2011	1 miesiąc	305/311 (98,1%)	307/312 (98,4%)	OR = n.d.
				RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000
				N.A. NNH (118,22 NNH; 118,22 NNT)
ŁĄCZNIE				OR = n.d. RD = 0,00 (-0,49; 0,49), 1,0000

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

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

### 13.1.2 Wskaźnik seroprotekcji anty-D $\geq 0,1$ IU/mL

Tab. 66. Wskaźnik seroprotekcji anty-D  $\geq 0,1$  IU/mL – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa.

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Guerra 2009	1 miesiąc	1083/1099 (98,5%)	341/345 (98,8%)	OR = 0,79 (0,26; 2,39), 0,6817 RD = -0,30 (-1,63; 1,04), 0,6630
ŁĄCZNIE				OR = 0,79 (0,26; 2,39), 0,6817 RD = -0,30 (-1,63; 1,04), 0,6630
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Chatterjee 2012	1 miesiąc	366/366 (100,0%)	385/385 (100,0%)	OR = n.d. RD = 0,00 (-0,52; 0,52), 1,0000
Guerra 2009	1 miesiąc	314/328 (95,7%)	329/341 (96,5%)	OR = 0,82 (0,37; 1,80), 0,6167 RD = -0,75 (-3,68; 2,19), 0,6168
Li 2011	1 miesiąc	228/228 (100,0%)	233/233 (100,0%)	OR = n.d. RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000
ŁĄCZNIE				OR = n.d. RD = -0,27 (-1,35; 0,82), 0,6301

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

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych;

OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

### 13.1.3 Wskaźnik seroprotekcji anty-T $\geq 0,1$ IU/mL

Tab. 67. Wskaźnik seroprotekcji anty-T  $\geq 0,1$  IU/mL – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa.

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Guerra 2009	1 miesiąc	1037/1037 (100,0%)	330/331 (99,7%)	OR = 9,42 (0,38; 231,74), 0,1700 RD = 0,30 (-0,43; 1,04), 0,4196
ŁĄCZNIE				OR = 9,42 (0,38; 231,74), 0,1700 RD = 0,30 (-0,43; 1,04), 0,4196
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Chatterjee 2012	1 miesiąc	367/367 (100,0%)	386/387 (99,7%)	OR = 2,85 (0,12; 70,25), 0,5214 RD = 0,26 (-0,46; 0,98), 0,4837
Guerra 2009	1 miesiąc	334/334 (100,0%)	352/352 (100,0%)	OR = n.d. RD = 0,00 (-0,57; 0,57), 1,0000
Li 2011	1 miesiąc	228/228 (100,0%)	233/233 (100,0%)	OR = n.d. RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
ŁĄCZNI				OR = n.d. RD = 0,10 (-0,31; 0,51), 0,6229

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

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

### 13.1.4 Wskaźnik seroprotekcji anty-T<sub>≥ 1 IU/mL</sub>

**Tab. 68. Wskaźnik seroprotekcji anty-T<sub>≥ 1 IU/mL</sub> – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Guerra 2009	1 miesiąc	1037/1037 (100,0%)	330/331 (99,7%)	OR = 12,69 (2,98; 54,02), 0,0006 RD = 6,50 (3,70; 9,31), 0,0000 15 NNT (11; 27) NNT
ŁĄCZNI				OR = 12,69 (2,98; 54,02), 0,0006 RD = 6,50 (3,70; 9,31), 0,0000

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

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

### 13.1.5 Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T<sub>≥ 0,15 µg/mL</sub>

**Tab. 69. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T<sub>≥ 0,15 µg/mL</sub> – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Chatterjee 2012	1 miesiąc	380/421 (90,3%)	775/826 (93,8%)	OR = 0,61 (0,40; 0,94), 0,0239 RD = -3,56 (-6,84; -0,29), 0,0328 28 NNH (15; 344) NNH
Guerra 2009	1 miesiąc	1052/1128 (93,3%)	337/365 (92,3%)	OR = 1,15 (0,73; 1,80), 0,5428 RD = 0,93 (-2,16; 4,03), 0,5547
ŁĄCZNI				OR = 0,83 (0,45; 1,55), 0,5679 RD = -1,28 (-5,70; 3,13), 0,5690
miesiąc po dawce uzupełniającej				

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
Guerra 2009	1 miesiąc	196/323 (60,7%)	219/335 (65,4%)	OR = 0,82 (0,60; 1,12), 0,2127
				RD = -4,69 (-12,06; 2,68), 0,2122
Li 2011	1 miesiąc	228/228 (100,0%)	233/233 (100,0%)	OR = n.d.
				RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000
ŁĄCZNIE				OR = n.d. RD = -2,29 (-26,03; 21,45), 0,8500

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

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

### 13.1.6 Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$

**Tab. 70. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T  $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$  – szczepionka trzy-składnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Guerra 2009	1 miesiąc	799/1128 (70,8%)	263/365 (72,1%)	OR = 0,94 (0,72; 1,22), 0,6545
				RD = -1,22 (-6,53; 4,09), 0,6523
Li 2011	1 miesiąc	237/237 (100,0%)	235/237 (99,2%)	OR = 5,04 (0,24; 105,60), 0,2972
				RD = 0,84 (-0,58; 2,26), 0,2441
ŁĄCZNIE				OR = 0,96 (0,74; 1,24), 0,7543 RD = 0,03 (-5,35; 5,42), 0,9902
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Chatterjee 2012	1 miesiąc	356/366 (97,3%)	378/384 (98,4%)	OR = 0,57 (0,20; 1,57), 0,2739
				RD = -1,17 (-3,25; 0,91), 0,2704
Guerra 2009	1 miesiąc	326/340 (95,9%)	353/361 (97,8%)	OR = 0,53 (0,22; 1,27), 0,1553
				RD = -1,90 (-4,50; 0,70), 0,1519
Li 2011	1 miesiąc	228/228 (100,0%)	233/233 (100,0%)	OR = n.d.
				RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000
ŁĄCZNIE				OR = n.d. RD = -0,86 (-2,86; 1,15), 0,4012

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

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 13.1.7 Wskaźnik seroprotekcji anty-HBs $\geq 10$ mIU/mL

Tab. 71. Wskaźnik seroprotekcji anty-HBs  $\geq 10$  mIU/mL – szczepionka trzy-  
składnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa.

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Guerra 2009	1 miesiąc	922/998 (92,4%)	292/325 (89,8%)	OR = 1,37 (0,89; 2,11), 0,1496 RD = 2,54 (-1,13; 6,21), 0,1755

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

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 13.1.8 Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 1 $\geq 8$ 1/dil

Tab. 72. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 1  $\geq 8$  1/dil – szczepionka trzy-  
składnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa.

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Chatterjee 2012	1 miesiąc	412/412 (100,0%)	800/803 (99,6%)	OR = 3,61 (0,19; 70,00), 0,3965 RD = 0,37 (-0,19; 0,94), 0,1952
Guerra 2009	1 miesiąc	1097/1097 (100,0%)	348/350 (99,4%)	OR = 15,75 (0,75; 328,78), 0,0754 RD = 0,57 (-0,32; 1,46), 0,2076
Li 2011	1 miesiąc	237/237 (100,0%)	257/257 (100,0%)	OR = n.a. RD = 0,00 (-0,82; 0,82), 1,0000
ŁĄCZNIE				OR = n.a. RD = 0,39 (-0,07; 0,84), 0,0957
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Li 2011	1 miesiąc	228/228 (100,0%)	233/233 (100,0%)	OR = n.a. RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000
ŁĄCZNIE				OR = n.d. RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000

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

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.



### 13.1.9 Wskaźnik seroprotekcji Anty-polio typ 2 $\geq 8$ 1/dil

Tab. 73. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 2  $\geq 8$  1/dil – szczepionka trzy-składnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa.

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Chatterjee 2012	1 miesiąc	412/412 (100,0%)	803/803 (100,0%)	OR = n.a.
				RD = 0,00 (-0,38; 0,38), 1,0000
Guerra 2009	1 miesiąc	1073/1073 (100,0%)	348/348 (100,0%)	OR = n.a.
				RD = 0,00 (-0,42; 0,42), 1,0000
Li 2011	1 miesiąc	236/237 (99,6%)	237/237 (100,0%)	OR = 0,33 (0,01; 8,19), 0,5001
				RD = -0,42 (-1,58; 0,74), 0,4765
ŁĄCZNIE				OR = n.a. RD = -0,08 (-0,39; 0,24), 0,6301
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Li 2011	1 miesiąc	228/228 (100,0%)	233/233 (100,0%)	OR = n.a.
				RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000
ŁĄCZNIE				OR = n.d. RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000

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

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych;

OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

### 13.1.10 Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3 $\geq 8$ 1/dil

Tab. 74. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3  $\geq 8$  1/dil – szczepionka trzy-składnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa.

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Chatterjee 2012	1 miesiąc	411/411 (100,0%)	800/800 (100,0%)	OR = n.a.
				RD = 0,00 (-0,38; 0,38), 1,0000
Guerra 2009	1 miesiąc	1050/1050 (100,0%)	338/338 (100,0%)	OR = n.a.
				RD = 0,00 (-0,43; 0,43), 1,0000
Li 2011	1 miesiąc	236/237 (99,6%)	236/237 (99,6%)	OR = 1,00 (0,06; 16,08), 1,0000
				RD = 0,00 (-1,17; 1,17), 1,0000
ŁĄCZNIE				OR = n.a. RD = 0,00 (-0,32; 0,32), 1,0000
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Li 2011	1 miesiąc	228/228 (100,0%)	233/233 (100,0%)	OR = n.a.
				RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
ŁĄCZNIIE				OR = n.d. RD = 0,00 (-0,85; 0,85), 1,0000

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

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

### 13.1.11 Wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost

**Tab. 75. Wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost – szczepionka trzy-składnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Chatterjee 2012	1 miesiąc	369/415 (88,9%)	757/821 (92,2%)	OR = 0,68 (0,46; 1,01), 0,0563
				RD = -3,29 (-6,82; 0,24), 0,0681
Guerra 2009	1 miesiąc	668/712 (93,8%)	215/219 (98,2%)	<b>OR = 0,28 (0,10; 0,80), 0,0167</b>
				<b>RD = -4,35 (-6,86; -1,85), 0,0007</b>
				<b>23 NNH (15; 54) NNH</b>
Li 2011	1 miesiąc	231/237 (97,5%)	237/237 (100,0%)	OR = 0,07 (0,00; 1,34), 0,0781
				<b>RD = -2,53 (-4,68; -0,38), 0,0211</b>
				<b>40 NNH (21; 263) NNH</b>
ŁĄCZNIIE				OR = 0,41 (0,16; 1,04), 0,0611 RD = -3,45 (-5,39; -1,50), 0,0005
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Chatterjee 2012	1 miesiąc	355/384 (92,4%)	355/384 (92,4%)	OR = 1,00 (0,59; 1,71), 1,0000
				RD = 0,00 (-3,74; 3,74), 1,0000
Guerra 2009	1 miesiąc	234/238 (98,3%)	229/231 (99,1%)	OR = 0,51 (0,09; 2,82), 0,4407
				RD = -0,81 (-2,84; 1,21), 0,4299
Li 2011	1 miesiąc	183/228 (80,3%)	222/233 (95,3%)	OR = 0,20 (0,10; 0,40), 0,0000
				RD = -15,02 (-20,86; -9,18), 0,0000
ŁĄCZNIIE				OR = 0,47 (0,14; 1,60), 0,2271 RD = -4,88 (-12,91; 3,15), 0,2337

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

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

### 13.1.12 Wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost

Tab. 76. Wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa.

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
miesiąc po szczepieniu pierwotnym				
Chatterjee 2012	1 miesiąc	227/419 (54,2%)	629/829 (75,9%)	OR = 0,38 (0,29; 0,48), 0,0000
				RD = -21,70 (-27,29; -16,11), 0,0000
				5 NNH (4; 6) NNH
Guerra 2009	1 miesiąc	593/724 (81,9%)	216/221 (97,7%)	OR = 0,10 (0,04; 0,26), 0,0000
				RD = -15,83 (-19,25; -12,41), 0,0000
				6 NNH (5; 8) NNH
Li 2011	1 miesiąc	211/237 (89,0%)	236/237 (99,6%)	OR = 0,03 (0,00; 0,26), 0,0010
				RD = -10,55 (-14,61; -6,48), 0,0000
				9 NNH (7; 15) NNH
ŁĄCZNIE				OR = 0,14 (0,04; 0,54), 0,0044 RD = -15,83 (-22,51; -9,14), 0,0000
miesiąc po dawce uzupełniającej				
Chatterjee 2012	1 miesiąc	266/362 (73,5%)	326/382 (85,3%)	OR = 0,48 (0,33; 0,69), 0,0001
				RD = -11,86 (-17,63; -6,09), 0,0001
				8 NNH (6; 16) NNH
Guerra 2009	1 miesiąc	228/242 (94,2%)	228/232 (98,3%)	OR = 0,29 (0,09; 0,88), 0,0292
				RD = -4,06 (-7,45; -0,68), 0,0187
				25 NNH (13; 148) NNH
Li 2011	1 miesiąc	211/228 (92,5%)	199/233 (85,4%)	OR = 2,12 (1,15; 3,92), 0,0163
				RD = 7,14 (1,46; 12,81), 0,0137
				14 NNT (8; 68) NNT
ŁĄCZNIE				OR = 0,69 (0,22; 2,17), 0,5286 RD = -2,95 (-12,38; 6,48), 0,5402

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

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 13.2 Bezpieczeństwo

### 13.2.1 Reakcje w miejscu podania

**Tab. 77. Reakcje w miejscu podania – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	Hexacima <sup>®</sup> , n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
Li2011	9 dni po każdej dawce	244/721 (33,8%)	211/718 (29,4%)	OR = 1,23 (0,98; 1,54), 0,0694 RD = 4,45 (-0,34; 9,25), 0,0689

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

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

### 13.2.2 Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane

**Tab. 78. Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
Li2011	9 dni po każdej dawce	370/721 (51,3%)	370/718 (51,5%)	OR = 0,99 (0,81; 1,22), 0,9351 RD = -0,21 (-5,38; 4,95), 0,9351

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

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

### 13.2.3 Dowolne ciężkie zdarzenie niepożądane

**Tab. 79. Dowolne ciężkie zdarzenie niepożądane – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa.**

Badanie	Horyzont, mies./dni	3w1, n/N (%)	5w1, n/N (%)	Wyniki: wartość (95%CI), p (dla OR lub RD)
Li2011	9 dni po każdej dawce	6/721 (0,8%)	17/718 (2,4%)	OR = 0,35 (0,14; 0,88), 0,0264 RD = -1,54 (-2,83; -0,24), 0,0201 65 NNH (35; 415) NNH

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

CI – przedział ufności; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

## 14 Aneks 2. Strategia przeszukiwania baz danych

### 14.1 Wstępny przegląd

Tab. 80. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – przegląd badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 02.09.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus and Hib vaccine	26
#2	DTPa-HBV-IPV/Hib	67
#3	DTaP5-HB-IPV-Hib	4
#4	DTaP-IPV-HepB-Hib	2
#5	hexavalent vaccine	257
#6	6-valent vaccine	3
#7	Hexyon	12
#8	Hexacima	10
#9	6-in-1 pediatric vaccine	0
#10	Hexaxim	16
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10	294

Tab. 81. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – data ostatniego przeszukiwania: 09.09.2019 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	diphtheria-tetanus-acellular	1 445
#2	trivalent vaccine	2 824
#3	DTP	1 819
#4	DTPa	23 649
#5	DTaP	761
#6	diphtheria-tetanus-pertussis	3 177
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	31 634
#8	DTaP5-IPV/Hib	3
#9	DTaP-HBV-IPV	24
#10	DTwP-HepB/Hib	1
#11	Pentavac	37
#12	DTaP5-IPV-Hib	1
#13	pentavalent vaccine	709
#14	"Infanrix penta"	5
#15	pediacel	48
#16	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	793

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#17	#7 and #16	269

## 14.2 Przegląd systematyczny dla interwencji

Tab. 82. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 05.03.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	diphtheria tetanus acellular pertussis hepatitis B inactivated poliovirus and Hib vaccine	74
#2	DTPa HBV IPV Hib	87
#3	DTaP5 HB IPV Hib	7
#4	DTaP IPV HepB Hib	31
#5	hexavalent vaccine	271
#6	6-valent vaccine	3
#7	Hexyon	13
#8	Hexacima	11
#9	6-in-1 pediatric vaccine	0
#10	Hexaxim	17
#11	DTaP IPV HB PRP-T	14
#12	DTaP IPV Hep B PRP-T	8
#13	DTPa IPV Hib HBV	87
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	358

Tab. 83. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 05.03.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	diphtheria tetanus acellular pertussis hepatitis B inactivated poliovirus and Hib vaccine	126
#2	DTPa HBV IPV Hib	91
#3	DTaP5 HB IPV Hib	10
#4	DTaP IPV HepB Hib	44
#5	hexavalent vaccine	371
#6	6-valent vaccine	4
#7	Hexyon	17
#8	Hexacima	0
#9	6-in-1 pediatric vaccine	5
#10	Hexaxim	29
#11	DTaP IPV HB PRP-T	19
#12	DTaP IPV Hep B PRP-T	9

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#13	DTPa IPV Hib HBV	91
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	527

**Tab. 84. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 05.03.2020 r.**

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	diphtheria tetanus acellular pertussis hepatitis B inactivated poliovirus and Hib vaccine	78
#2	DTPa HBV IPV Hib	128
#3	DTaP5 HB IPV Hib	0
#4	DTaP IPV HepB Hib	6
#5	hexavalent vaccine	115
#6	6-valent vaccine	1
#7	Hexyon	2
#8	Hexacima	1
#9	6-in-1 pediatric vaccine	1
#10	Hexaxim	8
#11	DTaP IPV HB PRP-T	2
#12	DTaP IPV Hep B PRP-T	3
#13	DTPa IPV Hib HBV	128
#14	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	262

### 14.3 Przegląd systematyczny dla komparatora

**Tab. 85. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – data ostatniego przeszukiwania: 09.03.2020 r.**

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	trivalent vaccine	2922
#2	DTP	1911
#3	DTaP	782
#4	DTwP	168
#5	DTP5	1
#6	DTPa	23934
#7	DTPw	114
#8	DTaP5	17
#9	DTwP5	0
#10	diphtheria tetanus pertussis	6378
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	34126

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#12	DTaP IPV Hib	195
#13	DTaP HBV IPV	38
#14	DTaP HepB Hib	48
#15	DTaP HepB IPV	43
#16	DTwP IPV Hib	21
#17	DTwP HBV IPV	3
#18	DTwP HepB Hib	38
#19	DTwP HepB IPV	7
#20	Pentavac	39
#21	pentavalent vaccine	738
#22	"Infanrix penta"	5
#23	pediacel	48
#24	DTaP5 IPV Hib	13
#25	DTP HepB Hib	25
#26	DTP HBV IPV	12
#27	DTP IPV Hib	44
#28	DTP* HepB Hib	51
#29	DTP* IPV Hib	149
#30	DTP* HBV IPV	103
#31	DTP* HepB IPV	8
#32	#12 or #13 or #14 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 or #20 or #21 or #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	1131
#33	#11 and #32	613
#34	Randomized controlled trial[Publication Type]	502036
#35	Controlled clinical trial[Publication Type]	590741
#36	random*[Title/Abstract]	1112302
#37	Trial[Title/Abstract]	585545
#38	groups[Title/Abstract]	2042848
#39	#34 or #35 or #36 or #37 or #38	3178813
#40	#33 and #39	307

**Tab. 86. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – data ostatniego przeszukiwania: 09.03.2020 r.**

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	trivalent vaccine	3383
#2	DTP	3113
#3	DTaP	963
#4	DTwP	180
#5	DTP5	1



Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#6	DTPa	17014
#7	DTPw	128
#8	DTaP5	18
#9	DTwP5	0
#10	diphtheria tetanus pertussis	12803
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	35039
#12	DTaP IPV Hib	238
#13	DTaP HBV IPV	57
#14	DTaP HepB Hib	56
#15	DTaP HepB IPV	53
#16	DTwP IPV Hib	21
#17	DTwP HBV IPV	2
#18	DTwP HepB Hib	24
#19	DTwP HepB IPV	2
#20	Pentavac	93
#21	pentavalent vaccine	873
#22	"Infanrix penta"	33
#23	pediacel	109
#24	DTaP5 IPV Hib	14
#25	DTP HepB Hib	29
#26	DTP HBV IPV	8
#27	DTP IPV Hib	41
#28	DTP* HepB Hib	54
#29	DTP* IPV Hib	163
#30	DTP* HBV IPV	105
#31	DTP* HepB IPV	6
#32	#12 or #13 or #14 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 or #20 or #21 or #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	1430
#33	#11 and #32	869
#34	'randomized controlled trial'/syn	764609
#35	'controlled clinical trial'/syn	760811
#36	randomized:ti,ab	709049
#37	randomly:ab,ti	422648
#38	trial:ab,ti	815112
#39	groups:ab,ti	2754464
#40	#34 or #35 or #36 or #37 or #38 or #39	4071461
#41	#33 and #40	370

**Tab. 87. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – data ostatniego przeszukiwania: 09.03.2020 r.**

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	trivalent vaccine	1136
#2	DTP	377
#3	DTaP	204
#4	DTwP	64
#5	DTP5	1
#6	DTPa	1003
#7	DTPw	117
#8	DTaP5	7
#9	DTwP5	0
#10	diphtheria tetanus pertussis	1560
#11	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	3652
#12	DTaP IPV Hib	37
#13	DTaP HBV IPV	12
#14	DTaP HepB Hib	8
#15	DTaP HepB IPV	7
#16	DTwP IPV Hib	3
#17	DTwP HBV IPV	1
#18	DTwP HepB Hib	2
#19	DTwP HepB IPV	1
#20	Pentavac	23
#21	pentavalent vaccine	262
#22	"Infanrix penta"	18
#23	pediacel	37
#24	DTaP5 IPV Hib	3
#25	DTP HepB Hib	3
#26	DTP HBV IPV	7
#27	DTP IPV Hib	20
#28	DTP* HepB Hib	7
#29	DTP* IPV Hib	189
#30	DTP* HBV IPV	145
#31	DTP* HepB IPV	3
#32	#12 or #13 or #14 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 or #20 or #21 or #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31	519
#33	#11 and #32	357
#34	(Randomized controlled trial):pt	480476
#35	(Controlled clinical trial):pt	320614
#36	(random*):ti,ab,kw	963078

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#37	(Trial):ti,ab,kw	771077
#38	(groups):ti,ab,kw	451063
#39	#34 or #35 or #36 or #37 or #38	1249066
#40	#33 and #39	303

## 14.4 Przegląd systematyczny DTaP vs DTwP

### 14.4.1 Badania wtórne

Tab. 88. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd badań wtórnych DTaP vs DTwP – data ostatniego przeszukiwania: 10.03.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	diphtheria AND tetanus AND pertussis	6379
#2	DPT	4244
#3	DTP	1911
#4	#1 OR #2 OR #3	11137
#5	acellular	11714
#6	#4 and #5	2273
#7	"acellular pertussis"	2857
#8	"acellular vaccine"	272
#9	DTaP	782
#10	DTPa	23934
#11	DaPT	2266
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 or #11	29298
#13	whole cel	202725
#14	#4 and #13	659
#15	"whole cell pertussis"	753
#16	"whole cell vaccine"	551
#17	DTwP	168
#18	DTPw	114
#19	DwPT	21
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1515
#21	#12 AND #20	620
	Filters: Meta-Analysis; Review; Systematic Reviews	126

Tab. 89. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd badań wtórnych DTaP vs DTwP – data ostatniego przeszukiwania: 10.03.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	diphtheria AND tetanus AND pertussis	13005
#2	DPT	12202
#3	DTP	3232

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#4	#1 OR #2 OR #3	26689
#5	acellular	14774
#6	#4 and #5	2311
#7	"acellular pertussis"	2784
#8	"acellular vaccine"	690
#9	DTaP	993
#10	DTPa	17216
#11	DaPT	4526
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 or #11	25232
#13	whole cel	273982
#14	#4 and #13	957
#15	"whole cell pertussis"	832
#16	"whole cell vaccine"	685
#17	DTwP	187
#18	DTPw	129
#19	d	26
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1939
#21	#12 AND #20	726
	#21 AND ('meta analysis'/de OR 'systematic review'/de OR 'review'/it)	143

**Tab. 90. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd badań wtórnych DTaP vs DTwP – data ostatniego przeszukiwania: 10.03.2020 r.**

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	diphtheria AND tetanus AND pertussis	1560
#2	DPT	466
#3	DTP	377
#4	#1 OR #2 OR #3	2027
#5	acellular	1262
#6	#4 and #5	732
#7	"acellular pertussis"	787
#8	"acellular vaccine"	49
#9	DTaP	204
#10	DTPa	1003
#11	DaPT	671
#12	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 or #11	2404
#13	whole cell	5367
#14	#4 and #13	307
#15	"whole cell pertussis"	240
#16	"whole cell vaccine"	106
#17	DTwP	64

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#18	DTPw	117
#19	DwPT	1
#20	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	4522
#21	#12 AND #20	206
	Cochrane Reviews	10

#### 14.4.2 Aktualizacja badań pierwotnych włączonych na podstawie badań wtórnych

Tab. 91. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych DTaP vs DTwP – data ostatniego przeszukiwania: 10.03.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	whole cell OR wP OR DwPT OR DTwP OR DTPw	212211
#2	acellular OR aP OR DaPT OR DTaP OR DTPa	127354
#3	#1 AND #2	3223
#4	Search (#1 AND #2) Filters: Controlled Clinical Trial; Randomized Controlled Trial; Publication date from 2014/01/01	8

Tab. 92. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych DTaP vs DTwP – data ostatniego przeszukiwania: 10.03.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	whole cell OR wP OR DwPT OR DTwP OR DTPw	342669
#2	acellular OR aP OR DaPT OR DTaP OR DTPa	217547
#3	#1 AND #2	5739
#4	#3 AND ('controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND (2014:py OR 2015:py OR 2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py)	44

Tab. 93. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych DTaP vs DTwP – data ostatniego przeszukiwania: 10.03.2020 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	whole cell OR wP OR DwPT OR DTwP OR DTPw	8483
#2	acellular OR aP OR DaPT OR DTaP OR DTPa	14921
#3	#1 AND #2	324
#4	with Publication Year from 2014 to present, in Trials	62

## 15 Aneks 3. Prace włączone do opracowania

### 15.1 Przegląd wstępny

Poniżej przedstawiono zestawienie publikacji włączonych do przeglądu wstępnego dla interwencji (por. Tab. 94) oraz komparatora (por. Tab. 95).

**Tab. 94. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do przeglądu wstępnego.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Aquino 2012	Aquino AG, Brito MG, Doniz CE, Herrera JF, Macias M, Zambrano B, Plennevaux E, Santos-Lima E. A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. <i>Vaccine</i> . 2012 Oct 5;30(45):6492-500.
2	Avdicova 2002	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 DTaP <sub>a</sub> -HBV-IPV/Hib or monovalent hepatitis B vaccine at 3, 5 and 11-12 months of age. <i>Vaccine</i> . 2015 May 28;33(23):2727-33.
3	Avdicova 2015	Avdicová M, Prikazský V, Hudecková H, Schuerman L, Willems P. Immunogenicity and reactogenicity of a novel hexavalent DTaP <sub>a</sub> -HBV-IPV/Hib vaccine compared to separate concomitant injections of DTaP-IPV/Hib and HBV vaccines, when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule. <i>Eur J Pediatr</i> . 2002 Nov;161(11):581-7.
4	Berner 2012	Berner R, Boissard F, Thomas S, Mwawasi G, Reynolds D. Safety and immunogenicity of fully liquid DTaP <sub>s</sub> -IPV-Hib pediatric combination vaccine (Pediace <sup>®</sup> ) compared to DTaP <sub>s</sub> -HBV-IPV/Hib (Infanrix <sup>®</sup> Hexa) when co-administered with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) as a booster at 11-18 months of age: a phase III, modified double-blind, randomized, controlled, multicenter study. <i>Vaccine</i> . 2012 Jul 27;30(35):5270-7.
5	Block 2016	Block SL, Klein NP, Sarpong K, Russell S, Fling J, Petrecz M, Flores S, Xu J, Liu G, Stek JE, Foglia G, Lee AW. Lot-to-lot Consistency, Safety, Tolerability and Immunogenicity of an Investigational Hexavalent Vaccine in US Infants. Lot-to-lot Consistency, Safety, Tolerability and Immunogenicity of an Investigational Hexavalent Vaccine in US Infants.
6	Diaz-mitoma 2011	Diaz-Mitoma F, Halperin SA, Tapiero B, Hoffenbach A, Zappacosta PS, Radley D, Bradshaw S, Martin JC, Boslego JW, Hesley TM, Bhuyan PK, Silber JL. Safety and immunogenicity of three different formulations of a liquid hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine at 2, 4, 6 and 12-14 months of age. <i>Vaccine</i> . 2011 Feb 1;29(6):1324-31.
7	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. <i>Vaccine</i> . 2019 Jan 7;37(2):280-288.
8	Gabutti 2004	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

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		Combined Vaccines. Evaluation of the immunogenicity and reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV Combination vaccine co-administered with a Hib conjugate vaccine either as a single injection of a hexavalent combination or as two separate injections at 3, 5 and 11 months of age. <i>Scand J Infect Dis.</i> 2004;36(8):585-92.
9	Habermehl 2010	Habermehl P, Leroux-Roels G, Sanger R, Machler G, Boutriau D. Combined Haemophilus influenzae type b and Neisseria meningitidis serogroup C (HibMenC) or serogroup C and Y-tetanus toxoid conjugate (and HibMenCY) vaccines are well-tolerated and immunogenic when administered according to the 2,3,4 months schedule with a fourth dose at 12-18 months of age. <i>Hum Vaccin.</i> 2010 Aug;6(8):640-51.
10	Halperin 2005	Halperin SA, Langley JM, Hesley TM, Zappacosta PS, Radley D, Smith B, Hoffenbach A, Boslego J, Silber JL. Safety and immunogenicity of two formulations of a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae conjugate-hepatitis B vaccine in 15 to 18-month-old children. <i>Hum Vaccin.</i> 2005 Nov-Dec;1(6):245-50.
11	Halperin 2014	Halperin SA, Tapiero B, Dionne M, Meekison W, Diaz-Mitoma F, Zickler P, Rubin E, Embree J, Bhuyan P, Lee A, Li M, Tomovici A. Safety and immunogenicity of a toddler dose following an infant series of a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type b, hepatitis B vaccine administered concurrently or at separate visits with a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2014 Jan;33(1):73-80.
12	Heininger 2007	Heininger U; DTP-HBV-IPV-059 Study Group; DTP-HBV-IPV-096 Study Group, Sanger R, Jacquet JM, Schuerman L. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. <i>Vaccine.</i> 2007 Jan 22;25(6):1055-63.
13	Kemmeren 2017	Kemmeren JM, van der Maas NA, de Melker HE. Comparison of the tolerability of newly introduced childhood vaccines in the Netherlands. <i>Eur J Pediatr.</i> 2017 Jun;176(6):757-768.
14	Kiely 2018	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 <sup>®</sup> ) and MMRV (ProQuad <sup>®</sup> ) at 18 months of age. <i>Vaccine.</i> 2018 Oct 29;36(45):6688-6694.
15	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. <i>Vaccine.</i> 2017 Jul 13;35(32):4022-4028.
16	Klein 2018	Klein NP, Abu-Elyazeed R, Chevart B, Janssens W, Mesaros N. Immunogenicity and safety following primary and booster vaccination with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type b vaccine: a randomized trial in the United States. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2019;15(4):809-821.
17	Kosalaraksa 2011	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

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants. <i>Int J Infect Dis.</i> 2011 Apr;15(4):e249-56.
18	Kosalaraksa 2018	Kosalaraksa P, Choekphaibulkit K, Benjaponpitak S, Pancharoen C, Chuenkitmongkol S, B'Chir S, Da Costa X, Vidor E. Persistence of hepatitis B immune memory until 9-10 years of age following hepatitis B vaccination at birth and DTaP-IPV-HB-PRP~T vaccination at 2, 4 and 6 months. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2018 May 4;14(5):1257-1265.
19	Lim 2007	Lim FS, Han HH, Jacquet JM, Bock HL. Primary vaccination of infants against hepatitis B can be completed using a combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliomyelitis-Haemophilus influenzae type B vaccine. <i>Ann Acad Med Singapore.</i> 2007 Oct;36(10):801-6.
20	López 2017	López P, Arguedas Mohs A, Abdelnour Vásquez A, Consuelo-Miranda M, Feroldi E, Noriega F, Jordanov E, B Chir S, Zambrano B. A Randomized Controlled Study of a Fully Liquid DTaP-IPV-HB-PRP-T Hexavalent Vaccine for Primary and Booster Vaccinations of Healthy Infants and Toddlers in Latin America. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2017 Nov;36(11):e272-e282.
21	Macías 2012	Macías M, Lanata CF, Zambrano B, Gil AI, Amemiya I, Mispireta M, Ecker L, Santos-Lima E. Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at two, four and six months of age compared with licensed vaccines in Latin America. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2012 Aug;31(8):e126-32. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2012 Aug;31(8):e126-32.
22	Madhi 2013	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. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2013 Aug;32(8):889-97.
23	Madhi 2018	Madhi SA, López P, Zambrano B, Jordanov E, B'Chir S, Noriega F, Feroldi E. Antibody persistence in pre-school children after hexavalent vaccine infant primary and booster administration. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2019;15(3):658-668.
24	Madhi 2011	Madhi SA, Mitha I, Cutland C, Groome M, Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational fully liquid hexavalent combination vaccine versus licensed combination vaccines at 6, 10, and 14 weeks of age in healthy South African infants. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2011 Apr;30(4):e68-74.
25	Mallet 2000	Mallet E, Fabre P, Pines E, Salomon H, Staub T, Schödel F, Mendelman P, Hessel L, Chryssomalis G, Vidor E, Hoffenbach A; Hexavalent Vaccine Trial Study Group. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2000 Dec;19(12):1119-27.
26	Marshall 2015	Marshall GS, Adams GL, Leonardi ML, Petrecz M, Flores SA, Ngai AL, Xu J, Liu G, Stek JE, Foglia G, Lee AW. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Hexavalent Vaccine in Infants. <i>Pediatrics.</i> 2015 Aug;136(2):e323-32.
27	Mohanty 2018	Mohanty L, Sharma S, Behera B, Panwar S, Paliwal C, Gupta A, Chilkoti DC, Singh A. A randomized, open label trial to evaluate and compare the immunogenicity and safety of a novel liquid hexavalent DTwP-Hib/Hep



Nr	Oznaczenie	Publikacja
		B-IPV (EasySix™) to licensed combination vaccines in healthy infants. <i>Vaccine</i> . 2018 Apr 19;36(17):2378-2384.
28	Monge 2018	Monge S, Hahné SJ, de Melker HE, Sanders EA, van der Ende A, Knol MJ. Effectiveness of the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine against invasive Haemophilus influenzae type b disease in the Netherlands (2003-16): a case-control study. <i>Lancet Infect Dis</i> . 2018 Jul;18(7):749-757.
29	Prymula 2018	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. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2018 Aug;37(8):823-830.
30	Quiambao 2012	Quiambao B, Van Der Meeren O, Kolhe D, Gatchalian S. A randomized, dose-ranging assessment of the immunogenicity and safety of a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-whole cell pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Hemophilus influenzae type b (DTPw-HBV-IPV/Hib) vaccine vs. co-administration of DTPw-HBV/Hib and IPV vaccines in 12 to 24 months old Filipino toddlers. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2012 Mar;8(3):347-54.
31	Reinert 2006	Reinert P, Fiquet A, Thomas S, Schuyleman A, Watson M; HEXALIS Study Group. Fever as a marker of reactogenicity of an acellular pertussis-containing hexavalent vaccine (HEXAVAC) in a large-scale, open, randomized safety study in healthy French infants. <i>Hum Vaccin</i> . 2006 Sep-Oct;2(5):215-21.
32	Saenger 2005	Saenger R, Maechler G, Potreck M, Zepp F, Knuf M, Habermehl P, Schuerman L. Booster vaccination with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in the second year of life is as safe as concomitant DTPa-IPV/Hib + HBV administered separately. <i>Vaccine</i> . 2005 Jan 19;23(9):1135-43.
33	Schmitt 2007	Schmitt HJ, Maechler G, Habermehl P, Knuf M, Saenger R, Begg N, Boutriau D. Immunogenicity, reactogenicity, and immune memory after primary vaccination with a novel Haemophilus influenzae-Neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccine. <i>Clin Vaccine Immunol</i> . 2007 Apr;14(4):426-34.
34	Silfverdal 2014	Silfverdal SA, Assudani D, Kuriyakose S, Van Der Meeren O. Immunological persistence in 5 y olds previously vaccinated with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib at 3, 5, and 11 months of age. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2014;10(10):2795-8.
35	Silfverdal 2016	Silfverdal SA(1), Icardi G(2), Vesikari T(3), Flores SA(4), Pagnoni MF(4), Xu J(4), Liu GF(4), Stek JE(4), Boissard F(5), Thomas S(5), Ziani E(5), Lee AW(6). A Phase III randomized, double-blind, clinical trial of an investigational hexavalent vaccine given at 2, 4, and 11-12 months. <i>Vaccine</i> . 2016 Jul 19;34(33):3810-6.
36	Tejedor 2007	Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J, Castro J, Gómez-Campderá JA, Navarro ML, Merino JM, Martín-Ancel A, Roca J, García-Del-Río M, Jurado A, Díez-Delgado FJ, Omeñaca F, García-Sicilia J, Boceta R, García-Corbeira P, Collard A, Boutriau D, Schuerman L, Jacquet JM; Spanish DTPa-HBV-IPV-097 Study Group. Immunogenicity and reactogenicity of primary immunization with a novel combined Haemophilus influenzae Type b and Neisseria meningitidis Serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with a Diphtheria-tetanus-acellular Pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus vaccine at 2, 4 and 6 months. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2007 Jan;26(1):1-7.
37	Tejedor 2008	Tejedor JC, Moro M, Merino JM, Gómez-Campderá JA, García-del-Río M, Jurado A, Díez-Delgado FJ, Omeñaca F, García-Sicilia J, Ruiz-Contreras

Nr	Oznaczenie	Publikacja
		J, Martin-Ancel A, Roca J, Boceta R, García-Corbeira P, Maechler G, Boutriau D; Spanish 102547 Study Group. Immunogenicity and reactogenicity of a booster dose of a novel combined Haemophilus influenzae type b-Neisseria meningitidis serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine given to toddlers of 13-14 months of age with antibody persistence up to 31 months of age. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2008 Jul;27(7):579-88.
38	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. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2011 Jun;30(6):e88-96.
39	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. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2012 Jan;31(1):e24-30.
40	Vandenbergh 2011	van den Bergh MR, Spijkerman J, François N, Swinnen K, Borys D, Schuerman L, Veenhoven RH, Sanders EA. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine and DTPa-IPV-Hib when coadministered as a 3-dose primary vaccination schedule in The Netherlands: a randomized controlled trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2011 Sep;30(9):e170-8.
41	Vandenbergh 2016	van den Bergh MR, Spijkerman J, François N, Swinnen K, Borys D, Schuerman L, Veenhoven RH, Sanders EA. Immunogenicity, Safety and Reactogenicity of a Booster Dose of the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable H. influenzae Protein D Conjugate Vaccine Coadministered With DTPa-IPV-Hib in Dutch Children: A Randomized Controlled Trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2016 Jul;35(7):e206-19.
42	Vesikari 2013	Vesikari T, Forstén A, Desole MG, Ferrera G, Caubet M, Mesáros N, Boutriau D. A combined Haemophilus influenzae type B Neisseria meningitidis serogroup C tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic and well-tolerated when coadministered with diphtheria, tetanus, acellular pertussis hepatitis B-inactivated poliovirus at 3, 5 and 11 months of age: results of an open, randomized, controlled study. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2013 May;32(5):521-9.
43	Vesikari 2016b	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. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2017 Jan;36(1):87-93.
44	Whelan 2012	Whelan J, Hahné S, Berbers G, van der Klis F, Wijnands Y, Boot H. Immunogenicity of a hexavalent vaccine co-administered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Findings from the National Immunisation Programme in The Netherlands. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2012 Jun;8(6):743-8.
45	Zepp 2004	Zepp F, Knuf M, Heining U, Jahn K, Collard A, Habermehl P, Schuerman L, Sängler R. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. <i>Vaccine.</i> 2004 Jun 2;22(17-18):2226-33.

**Tab. 95. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatora włączonych do przeglądu wstępnego.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	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 pre-school booster dose: a randomized, clinical trial. <i>Pediatrics</i> . 2009 Jan;123(1):301-12.
2	Lagos 1998	Lagos R, Kotloff K, Hoffenbach A, San Martin O, Abrego P, Ureta AM, Pines E, Blondeau C, Bailleux F, Levine MM. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b conjugate antigens in two-, four- and six-month-old Chilean infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 1998 Apr;17(4):294-304.
3	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. <i>Vaccine</i> . 2011 Feb 24;29(10):1913-20.
4	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. <i>Vaccine</i> . 2001 Feb 28;19(15-16):2127-37.
5	Yeh 2001	Yeh SH, Ward JI, Partridge S, Marcy SM, Lee H, Jing J, Curry ES, Howe BJ. Safety and immunogenicity of a pentavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and polio combination vaccine in infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2001 Oct;20(10):973-80.

## 15.2 Przegląd dla interwencji

### 15.2.10 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 96).

**Tab. 96. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	Bulik 2018	Bulik N-B, Buçça C, Farçaş A, Oniça O. Hexavalent vaccine in europe: Safety data from the randomized clinical trials. <i>Farmacia</i> (2018) 66:5 (747-757).
2	McCormack 2013	McCormack PL. DTaP-IPV-Hep B-Hib vaccine (Hexaxim®) : a review of its use in primary and booster vaccination. <i>Paediatr Drugs</i> . 2013 Feb;15(1):59-70.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
3	Syed 2019	Syed Y. DTaP-IPV-HepB-Hib Vaccine (Hexyon®): An Updated Review of its Use in Primary and Booster Vaccination. Paediatr Drugs. 2019 Oct;21(5):397-408.

## 15.2.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności, bezpieczeństwa oraz immunogenności (por. Tab. 97).

**Tab. 97. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
1	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.
2	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.
3	Duszynski 2016	Duszynski KM, Pratt NM, Lynch JW, Gold MS. Is mortality associated with combination DTPa vaccines? A linkage study among australian children using 12 years of data. Pharmacoepidemiology and Drug Safety (2016) 25 Supplement 3 (521-522).
4	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.
5	Poolman 2001	Poolman J, Kaufhold A, De Grave D, Goldblatt D. Clinical relevance of lower Hib response in DTPa-based combination vaccines. Vaccine (2001) 19:17-19 (2280-2285).
6	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.
7	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.

## 15.3 Przegląd systematyczny dla komparatora – badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla komparatora w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (por. Tab. 98).

**Tab. 98. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatora włączonych do opracowania.**

Nr	Oznaczenie	Publikacja
5	Chatterjee 2012	Chatterjee A, O'Keefe C, Varman M, Klein NP, Luber 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. <i>Vaccine</i> . 2012 May 14;30(23):3360-8.
1	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. <i>Pediatrics</i> . 2009 Jan;123(1):301-12.
2	Li 2011a	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 <i>Haemophilus Influenzae</i> type b polysaccharide for primary vaccination at 2, 3, 4 or 3, 4, 5 months of age in infants in China. <i>Vaccine</i> . 2011 Feb 24;29(10):1913-20.
7	Li 2011b	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. Antibody persistence at 18-20 months of age and safety and immunogenicity of a booster dose of a combined DTaP-IPV//PRP~T vaccine compared to separate vaccines (DTaP, PRP~T and IPV) following primary vaccination of healthy infants in the People's Republic of China. <i>Vaccine</i> . 2011 Nov 21;29(50):9337-44.
4	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. <i>Vaccine</i> . 2001 Feb 28;19(15-16):2127-37.
6	Partridge 2007	Partridge S, Alvey J, Bernstein H, Blatter M, Bottenfield G, Guerrero J, Senders SD, Schuerman L, Chevart B, Holmes SJ. Safety of a combination diphtheria, tetanus toxoid, acellular pertussis, hepatitis B, and inactivated polio vaccine coadministered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine and a <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugate vaccine. <i>Vaccine</i> (2007) 25:10 (1806-1813).
3	Yeh 2001	Yeh SH, Ward JI, Partridge S, Marcy SM, Lee H, Jing J, Curry ES, Howe BJ. Safety and immunogenicity of a pentavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and polio combination vaccine in infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2001 Oct;20(10):973-80.

## 15.4 Przegląd systematyczny DTaP vs DTWP – badania wtórne i pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych oraz aktualizacji badań pierwotnych (por. Tab. 99).

**Tab. 99. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatora włączonych do opracowania.**

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
1	Guo 2013	Guo 2013	Guo B, Page A, Wang H, Taylor R, McIntyre P. Systematic review of reporting rates of adverse events following immunization: An international comparison of post-marketing surveillance programs with reference to China. <i>Vaccine</i> (2013) 31:4 (603-617).
2	Jefferson 2003	Jefferson 2003	Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. <i>Vaccine</i> (2003) 21:17-18 (2012-2023).
3	Patterson 2018	Patterson	Patterson J, Kagina BM, Gold M, Hussey GD, Muloiwa R. Comparison of adverse events following immunisation with acellular and whole-cell pertussis vaccines: A systematic review. <i>Vaccine</i> . 2018 Sep 25;36(40):6007-6016.
4	Patterson 2017		Patterson J, Kagina BM, Gold M, Hussey GD, Muloiwa R. Adverse events following primary and secondary immunisation with whole-cell pertussis: A systematic review protocol. <i>BMJ Open</i> (2017) 7:1 Article Number: e012945.
5	Zhang 2012	Zhang	Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2012 Mar 14;(3):CD001478.
6	Zhang 2014		Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2014 Sep 17;(9):CD001478.
7	Zhang 2011		Zhang L, Prietsch SO, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. <i>Cochrane database of systematic reviews (Online)</i> (2011) 1 (CD001478).
9	Mansour-Ghanaei 2016	Mansour-Ghanaei 2016	Mansour-Ghanaei R, Moradi-Lakeh M, Shakerian S, Karimi A, Esmaeeli S, Shokraneh F, Mahmoudi S, Yaghoubi M. Acellular pertussis vaccine efficacy: An updated systematic review and meta-analysis. <i>Med J Islam Repub Iran</i> . 2016 Nov 29;30:451.

## 16 Aneks 4. Prace wykluczone z opracowania

### 16.1 Przegląd wstępny

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu wstępnego dla szepionek sześciokomponentowych oraz komparatora (szczepionki pięciokomponentowej) (por. Tab. 100 i Tab. 101).

**Tab. 100. Publikacje wykluczone z przeglądu wstępnego dla interwencji.**

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Carollo M, Pandolfi E, Tozzi AE, Buisman AM, Mascart F, Ausiello CM. Humoral and B-cell memory responses in children five years after pertussis acellular vaccine priming. <i>Vaccine</i> . 2014 Apr 11;32(18):2093-9.	Niewłaściwa interwencja.
2	Lim FS, Phua KB, Lee BW, Quak SH, Teoh YL, Ramakrishnan G, Han HH, Van Der Meeren O, Jacquets JM, Bock HL. Safety and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib and DTPa-IPV/I-Hib vaccines in a post-marketing surveillance setting. <i>Southeast Asian J Trop Med Public Health</i> . 2011 Jan;42(1):138-47.	Niewłaściwa interwencja.
3	Martinón-Torres F, Boissard F, Thomas S, Sadorge C, Borrow R; PRI02C study group. Immunogenicity and safety of a new hexavalent vaccine (DTaP5-IPV-HB-Hib) administered in a mixed primary series schedule with a pentavalent vaccine (DTaP5-IPV-Hib). <i>Vaccine</i> . 2017 Jun 27;35(30):3764-3772.	Brak odpowiedniego porównania.
4	Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J, Castro J, Gómez-Camperá JA, Navarro ML, Merino JM, Martín-Ancel A, Roca J, García-del-Río M, Jurado A, Díez-Delgado FJ, Omeñaca F, García-Sicilia J, Boceta R, García-Corbeira P, Jacquet JM, Collard A, Schuerman L; Spanish DTaP-HBV-IPV-097 Study Group. Immunogenicity and reactogenicity of primary immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B vaccine coadministered with two doses of a meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2006 Aug;25(8):713-20.	Brak odpowiedniego porównania.
5	Vesikari T, Becker T, Vertruyen AF, Poschet K, Flores SA, Pagnoni MF, Xu J, Liu GF, Stek JE, Boissard F, Thomas S, Ziani E, Lee AW. A Phase III Randomized, Double-blind, Clinical Trial of an Investigational Hexavalent Vaccine Given at Two, Three, Four and Twelve Months. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2017 Feb;36(2):209-215.	Brak odpowiedniego porównania.
6	Vesikari T, Rivera L, Korhonen T, Ahonen A, Cheuvart B, Hezareh M, Janssens W, Mesaros N. Immunogenicity and safety of primary and booster vaccination with 2 investigational formulations of diphtheria, tetanus and Haemophilus influenzae type b antigens in a hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in comparison with the licensed Infanrix hexa. <i>Hum Vaccin Immunother</i> . 2017 Jul 3;13(7):1505-1515.	Brak odpowiedniego porównania.
7	Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M, Bernard L, Dieussaert I, Schuerman L. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadmin-	Brak wyników dotyczących skuteczności lub bezpieczeństwa przedfinansowanych szczepionek.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	istered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2009 Apr;28(4 Suppl):S77-88.	
8	Zanetti A, Desole MG, Romanò L, d'Alessandro A, Conversano M, Ferrera G, Panico MG, Tomasi A, Zoppi G, Zuliani M, Thomas S, Soubeyrand B, Eymin C, Lockhart S. Safety and immune response to a challenge dose of hepatitis B vaccine in healthy children primed 10 years earlier with hexavalent vaccines in a 3, 5, 11-month schedule: An open-label, controlled, multicentre trial in Italy. <i>Vaccine.</i> 2017 Jul 13;35(32):4034-4040.	Niewłaściwa interwencja.
9	Zanetti A, Parlato A, Romanò L, Desole MG, Ferrera G, Giurdanella F, Zuliani M, Richard P, Thomas S, Fiquet A. Challenge with a hepatitis B vaccine in two cohorts of 4-7-year-old children primed with hexavalent vaccines: an open-label, randomised trial in Italy. <i>Vaccine.</i> 2012 Aug 24;30(39):5770-5.	Niewłaściwa interwencja.

**Tab. 101. Publikacje wykluczone z przeglądu wstępnego dla komparatora.**

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Capeding MR, Alberto E, Versteilen A, Rauscher M, Bagchi P, Palacios PI. Comparison of the immunogenicity and safety of pentavalent vaccine Quinvaxem in a compact prefilled auto-disabled (cPAD) injection system versus single-dose vials in healthy infants: a phase 3, open-label, randomized, parallel-group, non-inferiority study. <i>Int J Infect Dis.</i> 2016 May;46:71-8.	Niewłaściwy komparator.
2	Fisker AB, Hornshøj L, Rodrigues A, Balde I, Fernandes M, Benn CS, Aaby P. Effects of the introduction of new vaccines in Guinea-Bissau on vaccine coverage, vaccine timeliness, and child survival: an observational study. <i>Lancet Glob Health.</i> 2014 Aug;2(8):e478-87.	Niewłaściwy komparator.
3	Fisker AB, Ravn H, Rodrigues A, Østergaard MD, Bale C, Benn CS, Aaby P. Co-administration of live measles and yellow fever vaccines and inactivated pentavalent vaccines is associated with increased mortality compared with measles and yellow fever vaccines only. An observational study from Guinea-Bissau. <i>Vaccine.</i> 2014 Jan 23;32(5):598-605.	Niewłaściwy typ badania.
4	Hansen J, Timbol J, Lewis N, Pool V, Decker MD, Greenberg DP, Klein NP. Safety of DTaP-IPV/Hib vaccine administered routinely to infants and toddlers. <i>Vaccine.</i> 2016 Jul 29;34(35):4172-4179.	Niewłaściwy typ badania.
5	Sadoh AE, Nwaneri DU, Ogboghodo BC, Sadoh WE. Comparison of adverse events following pentavalent and diphtheria-tetanus-pertussis vaccines among Nigerian children. <i>Pharmacoepidemiol Drug Saf.</i> 2018 Jan;27(1):119-122.	Niewłaściwy typ badania.
6	Tregnaghi M, López P, Rocha C, Rivera L, David MP, Rüttimann R, Schuerman L. A new DTPw-HB/Hib combination vaccine for primary and booster vaccination of infants in Latin America. <i>Rev Panam Salud Publica.</i> 2006 Mar;19(3):179-88.	Niewłaściwy komparator.
7	Uket HO, Ekanem EE, Okpara HC, Ekrikpo UE. Comparative tetanus antibody response of Nigerian children to diphtheria-pertussis-tetanus and pentavalent vaccines. <i>Niger Postgrad Med J.</i> 2018 Jul-Sep;25(3):137-142.	Niewłaściwy typ badania.



## 16.2 Przegląd systematyczny dla interwencji

### 16.2.10 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 102).

**Tab. 102. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.**

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Bauwens J, Saenz LH, Reusser A, Künzli N, Bonhoeffer J. Safety of Co-Administration Versus Separate Administration of the Same Vaccines in Children: A Systematic Literature Review. <i>Vaccines (Basel)</i> . 2019 Dec 31;8(1).	nie dotyczy Hexacimy
2	Dolhain J, Janssens W, Mesaros N, Hanssens L, Fierens F. Hexavalent vaccines: increasing options for policy-makers and providers. A review of the data supporting interchangeability (substitution with vaccines containing fewer antigens) and mixed schedules from the same manufacturer. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2018 Jun;17(6):513-524.	nie dotyczy Hexacimy
3	Dolhain J, Janssens W, Sohn WY, Dindore V, Mukherjee P. Integration of hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B virus, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine within existing national recommendations following a birth dose of monovalent hepatitis B virus vaccine: results of a systematic review in the Asia Pacific region. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2019 Aug 1:1-13.	brak cech SR: nie podano przeszukiwanych baz
4	Esposito S, Tagliabue C, Bosis S, Ierardi V, Gambino M, Principi N. Hexavalent vaccines for immunization in paediatric age. <i>Clin Microbiol Infect</i> . 2014 May;20 Suppl 5:76-85.	brak cech SR: nie podano przeszukiwanych baz
5	Lee AW, Jordanov E, Boissard F, Marshall GS. DTaP5-IPV-Hib-HepB, a hexavalent vaccine for infants and toddlers. <i>Expert Rev Vaccines</i> . 2017 Feb;16(2):85-92.	brak cech SR: nie podano przeszukiwanych baz
6	Lyseng-Williamson KA, McCormack PL. DTaP-IPV-Hep B-Hib vaccine (Hexyon <sup>®</sup> /Hexacima <sup>®</sup> ): A guide to its use in the primary and booster vaccination of infants and toddlers in Europe. <i>Drugs and Therapy Perspectives</i> (2013) 29:11 (329-335).	brak cech SR: nie podano przeszukiwanych baz
7	Nitsch-Osuch A, Kominko H, Topczewska-Cabanek A, Zycińska K, Wardyn KA. The use of recommended combined vaccines in a realization of immunization schedule in outpatient primary care clinic in Warsaw in 2007-2008. <i>Family Medicine and Primary Care Review</i> (2010) 12:2 (289-291).	brak cech SR: nie podano przeszukiwanych baz

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
8	Nunes MC, Madhi SA. Review of a new fully liquid, hexavalent vaccine: Hexaxim. Expert Opin Biol Ther. 2013 Apr;13(4):575-93.	brak cech SR: nie podano przeszukiwanych baz
9	Obando-Pacheco P, Rivero-Calle I, Gómez-Rial J, Rodríguez-Tenreiro Sánchez C, Martín-Torres F. New perspectives for hexavalent vaccines. Vaccine. 2018 Aug 28;36(36):5485-5494.	brak cech SR: nie podano przeszukiwanych baz
10	Orsi A, Azzari C, Bozzola E, Chiamenti G, Chirico G, Esposito S, Francia F, Lopalco P, Prato R, Russo R, Villani A, Franco E. Hexavalent vaccines: characteristics of available products and practical considerations from a panel of Italian experts. Prev Med Hyg. 2018 Jun 1;59(2):E107-E119.	brak cech SR: nie podano przeszukiwanych baz
11	SBU Systematic Review Summaries. Swedish Council on Health Technology Assessment. Stockholm: Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU); 2009 Feb. SBU Yellow Report No. 191.	brak pełnego tekstu
12	Shashidhar A. Hexavalent Vaccinations: The Future of Routine Immunization? Indian Pediatr. 2017 Jan 15;54(1):11-13.	brak cech SR: nie podano przeszukiwanych baz
SR – przegląd systematyczny;		

## 16.2.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji (por. Tab. 103).

**Tab. 103. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.**

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	A clinical trial to study the efficacy and safety of a New Fully Liquid six in one vaccine (DTwP-HepB-Hib-IPV) with a five in one vaccine (DTwP-HepB-Hib) given along with a polio vaccine, 2015 <a href="http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/02/005578">http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2015/02/005578</a> ostatni dostęp: 21.11.2019 r.	brak wyników dla porównania szczepionki 6- i 5- lub 3-składnikowej
2	Aristegui J, Dal-Ré R, Díez-Delgado J, Marés J, Casanovas JM, García-Corbeira P, De Frutos E, Van Esso D, Verdaguer J, De la Flor J, Moraga F, Boceta R, García-Martínez JA. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. Vaccine. 2003 Sep 8;21(25-26):3593-600.	niewłaściwa interwencja
3	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	niewłaściwa interwencja

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	B vaccine at 3, 5 and 11-12 months of age. <i>Vaccine</i> . 2015 May 28;33(23):2727-33.	
4	Avdicová M, Prikazský V, Hudecková H, Schuerman L, Willems P. Immunogenicity and reactogenicity of a novel hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine compared to separate concomitant injections of DTPa-IPV/Hib and HBV vaccines, when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule. <i>Eur J Pediatr</i> . 2002 Nov;161(11):581-7.	niewłaściwa interwencja
5	Beatrix Bulik N, Bucsa C, Farcas A, Oniga O. Safety of the hexavalent vaccine as used in general practice: Interim results from a prospective observational study. <i>Drug Safety</i> (2017) 40:10 (973-974).	brak wyników dla porównania szczepionki 6- i 5-lub 3-składnikowej
6	Block SL, Klein NP, Sarpong K, Russell S, Fling J, Petrecz M, Flores S, Xu J, Liu G, Stek JE, Foglia G, Lee AW. Lot-to-lot Consistency, Safety, Tolerability and Immunogenicity of an Investigational Hexavalent Vaccine in US Infants. <i>Pediatr Infect Dis J</i> . 2017 Feb;36(2):202-208.	niewłaściwa interwencja
7	Cheng HK, Rajadurai VS, Amin Z, Sriram B, Yee MF, Han HH, Bock HL, Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of two regimens of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccines administered to infants primed at birth with hepatitis B vaccine. <i>Southeast Asian J Trop Med Public Health</i> . 2004 Sep;35(3):685-92.	Brak pełnego tekstu.
8	Czajka H, Lauterbach R, Pawlik D, Radziszewska R. Implementation of mandatory vaccinations against diphtheria, tetanus and pertussis in preterm infants as part of the Polish Immunization Programme. <i>Pediatrics Polska</i> (2017) 92:5 (485-493).	brak wyników dla porównania szczepionki 6- i 5-lub 3-składnikowej
9	Gabutti G, Zepp F, Schuerman L, Dentico P, Bamfi F, Soncini R, Habermehl P, Knuf M, Crovari P; Cooperative Italian Group for the Study of Combined Vaccines. Evaluation of the immunogenicity and reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV Combination vaccine co-administered with a Hib conjugate vaccine either as a single injection of a hexavalent combination or as two separate injections at 3, 5 and 11 months of age. <i>Scand J Infect Dis</i> . 2004;36(8):585-92.	niewłaściwa interwencja
10	Habermehl P, Leroux-Roels G, Sängler R, Mächler G, Boutriau D. Combined Haemophilus influenzae type b and Neisseria meningitidis serogroup C (Hib-MenC) or serogroup C and Y-tetanus toxoid conjugate (and HibMenCY) vaccines are well-tolerated and immunogenic when administered according to the 2,3,4 months schedule with a fourth dose at 12-18 months of age. <i>Hum Vaccin</i> . 2010 Aug;6(8):640-51.	niewłaściwa interwencja
11	Halperin SA, Langley JM, Hesley TM, Zappacosta PS, Radley D, Smith B, Hoffenbach A, Boslego J, Silber JL. Safety and immunogenicity of two formulations of a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae conjugate-hepatitis B vaccine in 15 to 18-month-old children. <i>Hum Vaccin</i> . 2005 Nov-Dec;1(6):245-50.	niewłaściwa interwencja (nie jest to Hexacima)
12	Halperin SA, Tapiéro B, Dionne M, Meekison W, Diaz-Mitoma F, Zickler P, Rubin E, Embree J, Bhuyan P, Lee A, Li M, Tomovici A. Safety and immuno-	niewłaściwa interwencja

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	genicity of a toddler dose following an infant series of a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type b, hepatitis B vaccine administered concurrently or at separate visits with a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2014 Jan;33(1):73-80.	(nie jest to Hexacima)
13	Heininger U; DTP-HBV-IPV-059 Study Group; DTP-HBV-IPV-096 Study Group, Sanger R, Jacquet JM, Schuerman L. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. <i>Vaccine.</i> 2007 Jan 22;25(6):1055-63.	niewłaściwa interwencja
14	Kemmeren J, Van Der Maas N, De Melker H. Comparison of the tolerability of newly introduced childhood vaccines in the Netherlands. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> (2016) 25 Supplement 3 (524-525).	niewłaściwa interwencja
15	Kemmeren JM, Boef AGC, De Melker HE, Knol MJ. No differences by sex in adverse events following infant vaccinations. <i>Pharmacoepidemiology and Drug Safety</i> (2017) 26 Supplement 2 (620).	niewłaściwa interwencja
16	Kemmeren JM, van der Maas NA, de Melker HE. Comparison of the tolerability of newly introduced childhood vaccines in the Netherlands. <i>Eur J Pediatr.</i> 2017 Jun;176(6):757-768.	niewłaściwa interwencja
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 <sup>®</sup> ) and MMRV (ProQuad <sup>®</sup> ) at 18 months of age. <i>Vaccine.</i> 2018 Oct 29;36(45):6688-6694.	niewłaściwa interwencja
18	Klein NP, Abu-Elyazed R, Cheuvart B, Janssens W, Mesaros N. Immunogenicity and safety following primary and booster vaccination with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type b vaccine: a randomized trial in the United States. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2019;15(4):809-821.	niewłaściwa interwencja
19	Lim FS, Han HH, Jacquet JM, Bock HL. Primary vaccination of infants against hepatitis B can be completed using a combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliomyelitis-Haemophilus influenzae type B vaccine. <i>Ann Acad Med Singapore.</i> 2007 Oct;36(10):801-6.	niewłaściwa interwencja
20	Lim FS, Phua KB, Lee BW, Quak SH, Teoh YL, Ramakrishnan G, Han HH, Van Der Meeren O, Jacquets JM, Bock HL. Safety and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib and DTPa-IPV/I-Hib vaccines in a post-marketing surveillance setting. <i>Southeast Asian J Trop Med Public Health.</i> 2011 Jan;42(1):138-47.	niewłaściwa interwencja (tylko jedna dawka hexa, pozostałe penta)
21	Macías M, Lanata CF, Zambrano B, Gil AI, Amemiya I, Mispireta M, Ecker L, Santos-Lima E. Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine at two, four and six months of age compared with licensed vaccines in Latin America. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2012 Aug;31(8):e126-32. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2012 Aug;31(8):e126-32.	komparatorem jest szczepionka wycofana z obrotu
22	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. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2013 Aug;32(8):889-97.	niewłaściwy komparator

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
23	Madhi SA, López P, Zambrano B, Jordanov E, B'Chir S, Noriega F, Feroldi E. Antibody persistence in pre-school children after hexavalent vaccine infant primary and booster administration. <i>Hum Vaccin Immunother.</i> 2019;15(3):658-668.	niewłaściwy komparator
24	Madhi SA, Mitha I, Cutland C, Groome M, Santos-Lima E. and safety of an investigational fully liquid hexavalent combination vaccine versus licensed combination vaccines at 6, 10, and 14 weeks of age in healthy South African infants. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2011 Apr;30(4):e68-74.	niewłaściwy komparator
25	Marshall GS, Adams GL, Leonardi ML, Petrecz M, Flores SA, Ngai AL, Xu J, Liu G, Stek JE, Foglia G, Lee AW. Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Hexavalent Vaccine in Infants. <i>Pediatrics.</i> 2015 Aug;136(2):e323-32.	nie sprecyzowano jaki produkt podawano pacjentom
26	Martinón-Torres F, Boisnard F, Thomas S, Sadorge C, Borrow R; PRI02C study group. Immunogenicity and safety of a new hexavalent vaccine (DTaP5-IPV-HB-Hib) administered in a mixed primary series schedule with a pentavalent vaccine (DTaP5-IPV-Hib). <i>Vaccine.</i> 2017 Jun 27;35(30):3764-3772.	niewłaściwa interwencja
27	Mohanty L, Sharma S, Behera B, Panwar S, Paliwal C, Gupta A, Chilkoti DC, Singh A. A randomized, open label trial to evaluate and compare the immunogenicity and safety of a novel liquid hexavalent DTwP-Hib/Hep B-IPV (EasySix™) to licensed combination vaccines in healthy infants. <i>Vaccine.</i> 2018 Apr 19;36(17):2378-2384.	niewłaściwa interwencja
28	Monge S, Hahné SJ, de Melker HE, Sanders EA, van der Ende A, Knol MJ. Effectiveness of the DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine against invasive Haemophilus influenzae type b disease in the Netherlands (2003-16): a case-control study. <i>Lancet Infect Dis.</i> 2018 Jul;18(7):749-757.	nie sprecyzowano jaki produkt podawano pacjentom
29	Nitsch-Osuch A, Raszka E, Topczewska-Cabane A, Gyrczuk E, Zycińska K, Wardyn KA. Usage of recommended and obligatory vaccines against tetanus, diphtheria and pertussis in a single primary care setting. <i>Family Medicine and Primary Care Review</i> (2013) 15:3 (354-356).	brak wyników dla porównania szczepionki 6- i 5- lub 3-składnikowej
30	Owłasiuk A, Bielska D.E, Gryko A, Marcinowicz L, Czajkowski M. Child vaccination programme in family doctor practices in 1997-2015: A cross-sectional study in Białystok, Poland. <i>Pediatrics i Medycyna Rodzinna</i> (2018) 14:2 (189-200).	brak wyników dla porównania szczepionki 6- i 5- lub 3-składnikowej
31	Plans P, Toledo D, Sala M.R, Camps N, Villanova M, Rodríguez R, Alvarez J, Solano R, García-Cenoz M, Barrabeig I, Godoy P, Minguell S.	brak wyników dla porównania szczepionki 6- i 5- lub 3-składnikowej
32	Quiambao B, Van Der Meeren O, Kolhe D, Gatchalian S. A randomized, dose-ranging assessment of the immunogenicity and safety of a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-whole cell pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Hemophilus influenzae type b (DTPw-HBV-IPV/Hib) vaccine vs. co-administration of DTPw-HBV/Hib and IPV vaccines in 12 to 24	niewłaściwa interwencja

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	months old Filipino toddlers. Hum Vaccin Immunother. 2012 Mar;8(3):347-54.	
33	Santos-Lima E, B'Chir S, Lane A. Combined immunogenicity data for a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine (Hexaxim™) following primary series administration at 2, 4, 6 months of age in Latin America. Vaccine (2013) 31:9 (1255-1258).	niewłaściwy komparator
34	Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sanger R, Uwamwezi MC, Kaufhold A. Primary vaccination of infants with diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus- inactivated polio virus and Haemophilus influenzae type b vaccines given as either separate or mixed injections. Journal of paediatrics. 2000;137(3):304-312.	niewłaściwa interwencja
35	Schmitt HJ, Maechler G, Habermehl P, Knuf M, Saenger R, Begg N, Boutriau D. Immunogenicity, reactogenicity, and immune memory after primary vaccination with a novel Haemophilus influenzae-Neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccine. Clin Vaccine Immunol. 2007 Apr;14(4):426-34.	niewłaściwa interwencja
36	Schulzke S, Heininger U, Lucking-Famira M, Fahnenstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. European Journal of Pediatrics (2005) 164:7 (432-435).	niewłaściwa interwencja
37	Silfverdal SA, Assudani D, Kuriyakose S, Van Der Meeren O. Immunological persistence in 5 y olds previously vaccinated with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib at 3, 5, and 11 months of age. Hum Vaccin Immunother. 2014;10(10):2795-8.	niewłaściwa interwencja
38	Tapiero B, Halperin SA, Dionne M, Meekison W, Diaz-Mitoma F, Zickler P, Rubin E, Embree J, Bhuyan P, Lee AW, Li M, Tomovici A. Safety and immunogenicity of a hexavalent vaccine administered at 2, 4 and 6 months of age with or without a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine: a randomized, open-label study. Pediatr Infect Dis J. 2013 Jan;32(1):54-61.	niewłaściwa interwencja
39	Tejedor JC, Moro M, Merino JM, Gómez-Campderá JA, García-del-Rio M, Jurado A, Díez-Delgado FJ, Omeaaca F, García-Sicilia J, Ruiz-Contreras J, Martín-Ancel A, Roca J, Boceta R, García-Corbeira P, Maechler G, Boutriau D; Spanish 102547 Study Group. Immunogenicity and reactogenicity of a booster dose of a novel combined Haemophilus influenzae type b-Neisseria meningitidis serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine given to toddlers of 13-14 months of age with antibody persistence up to 31 months of age. Pediatr Infect Dis J. 2008 Jul;27(7):579-88.	niewłaściwa interwencja
40	Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J, Castro J, Gómez-Campderá JA, Navarro ML, Merino JM, Martín-Ancel A, Roca J, García-Del-Rı M, Jurado A, Díez-Delgado FJ, Omeaaca F, García-Sicilia J, Boceta R, García-Corbeira P, Collard A, Boutriau D, Schuerman L, Jacquet JM; Spanish DTPa-HBV-IPV-097 Study Group. Immunogenicity and reactogenicity of primary immunization with a novel combined Haemophilus influenzae Type b and Neisseria meningitidis Serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine coadministered with a Diphtheria-tetanus-acellular Pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus vaccine at 2, 4 and 6 months. Pediatr Infect Dis J. 2007 Jan;26(1):1-7.	niewłaściwa interwencja
41	van den Bergh MR, Spijkerman J, François N, Swinnen K, Borys D, Schuerman L, Veenhoven RH, Sanders EA. Immunogenicity, Safety and Reactogenicity of a Booster Dose of the 10-Valent Pneumococcal Nontypeable H. influenzae Protein D Conjugate Vaccine Coadministered With DTPa-IPV-Hib in Dutch Children: A Randomized Controlled Trial. Pediatr Infect Dis J. 2016 Jul;35(7):e206-19.	niewłaściwa interwencja

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
42	van den Bergh MR, Spijkerman J, François N, Swinnen K, Borys D, Schuerman L, Veenhoven RH, Sanders EA. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine and DTPa-IPV-Hib when coadministered as a 3-dose primary vaccination schedule in The Netherlands: a randomized controlled trial. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2011 Sep;30(9):e170-8.	niewłaściwa interwencja
43	Vesikari T, Forstén A, Desole MG, Ferrera G, Caubet M, Mesaros N, Boutriau D. A combined Haemophilus influenzae type B Neisseria meningitidis serogroup C tetanus toxoid conjugate vaccine is immunogenic and well-tolerated when coadministered with diphtheria, tetanus, acellular pertussis hepatitis B-inactivated poliovirus at 3, 5 and 11 months of age: results of an open, randomized, controlled study. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2013 May;32(5):521-9.	niewłaściwa interwencja
44	Wilck MB, Xu J, Stek JE, Lee AW. Infants Vaccinated with a Fully-Liquid DTaP-IPV-Hib-HepB Vaccine Are Protected During the High-Risk Period for Haemophilus Influenzae Type B Disease. <i>Vaccines</i> 2019;6(Suppl 2):S950.	niewłaściwa interwencja
45	Xu J, Stek JE, Ziani E, Liu GF, Lee AW. Integrated Safety Profile of a New Approved, Fully Liquid DTaP5-HB-IPV-Hib Vaccine. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2019 Apr;38(4):439-443.	niewłaściwa interwencja
46	Zanetti A, Parlato A, Romano L, Desole MG, Ferrera G, Giurdanella F, Zulliani M, Richard P, Thomas S, Fiquet A. Challenge with a hepatitis B vaccine in two cohorts of 4-7-year-old children primed with hexavalent vaccines: an open-label, randomised trial in Italy. <i>Vaccine.</i> 2012 Aug 24;30(39):5770-5.	niewłaściwa interwencja

### 16.3 Przegląd systematyczny dla komparatora – badania pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatora (por. Tab. 104).

**Tab. 104. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatora.**

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Araújo OO, Forleo-Neto E, Vespa GN, Puccini RF, Weckx LW, Carvalho ES, Farhat CK. Associated or combined vaccination of Brazilian infants with a conjugate Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine, a diphtheria-tetanus-whole-cell pertussis vaccine and IPV or OPV elicits protective levels of antibodies against Hib. <i>Vaccine.</i> 2000 Sep 15;19(2-3):367-75.	brak szczepionki HBV w grupie kontrolnej
2	Capeding MR, Alberto E, Versteilen A, Rauscher M, Bagchi P, Palacios PI. Comparison of the immunogenicity and safety of pentavalent vaccine Quinvaxem in a compact prefilled auto-disabled (cPAD) injection system versus single-dose vials in healthy infants: a phase 3, open-label, randomized, parallel-group, non-inferiority study. <i>Int J Infect Dis.</i> 2016 May;46:71-8.	niewłaściwy komparator
3	Eskola J, Ölander R.-M, Hovi T, Litmanen L, Peltola S, Käyhty H. Randomised trial of the effect of co-administration with	niewłaściwa interwencja - dzieci przyjmowały też samą szczepionkę DTP, również w

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. Lancet (1996) 348:9043 (1688-1692).	ramieniu szczepionki pięcioskładnikowej; brak szczepionki HBV
4	Lagos R, Kotloff K, Hoffenbach A, San Martin O, Abrego P, Ureta AM, Pines E, Blondeau C, Bailleux F, Levine MM. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b conjugate antigens in two-, four- and six-month-old Chilean infants. Pediatr Infect Dis J. 1998 Apr;17(4):294-304.	brak szczepionki HBV
5	NCT00346892. To Evaluate 2 Doses of GSK Biologicals' Oral Live Attenuated Human HRV Vaccine Co-administered With Either OPV or IPV. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00346892">https://clinicaltrials.gov/show/NCT00346892</a> , ostatni dostęp: 10.12.2019 r.	brak wyników
6	NCT04099303. Phase I Clinical Trial of One Vaccine. <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04099303">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04099303</a> , ostatni dostęp: 10.12.2019 r.	brak wyników
7	Suárez E, Asturias EJ, Hilbert AK, Herzog C, Aeberhard U, Spyr C. A fully liquid DTPw-HepB-Hib combination vaccine for booster vaccination of toddlers in El Salvador. Rev Panam Salud Publica. 2010 Feb;27(2):117-24.	niewłaściwa interwencja: wszyscy pacjenci włączeni do badania otrzymali pierwszą dawkę szczepienia pięcioskładnikowego
8	Yüksel N, Beyazova U, Balci IF, Aksakal FN, Çamurdan AD, Sahin F, Rota S. Immunogenicity of a Haemophilus influenzae type b-tetanus conjugate vaccine when administered separately or in combined vaccines for primary immunization in two consecutive national schedules in Turkey. International Journal of Infectious Diseases (2012) 16:5 (e354-e357).	brak szczepionki HBV
9	Zepp F, Schuind A, Meyer C, Sängler R, Kaufhold A, Willems P. Safety and reactogenicity of a novel DTPa-HBV-IPV combined vaccine given along with commercial Hib vaccines in comparison with separate concomitant administration of DTPa, Hib, and OPV vaccines in infants. Pediatrics. 2002 Apr;109(4):e58.	brak szczepionki HBV w grupie kontrolnej

## 16.4 Przegląd systematyczny DTaP vs DTwP – badania wtórne i pierwotne

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych oraz aktualizacji badań pierwotnych (por. Tab. 105 i Tab. 106).

**Tab. 105. Publikacje wykluczone z przeglądu badań wtórnych dla porównania DTaP vs DTwP.**

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Akinola F, Muloiwa R, Hussey GD, Dirix V, Kagina B, Ampoah-Dacosta E. Assessment of humoral and cell-mediated immune responses to pertussis vaccination: a systematic review protocol. BMJ Open. 2019 Jun 9;9(6):e028109.	protokół badania, bez wyników



Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
2	Casey JR, Pichichero ME. Acellular pertussis vaccine safety and efficacy in children, adolescents and adults. <i>Drugs</i> (2005) 65:10 (1367-1389).	nie jest to wiarygodny przegląd systematyczny: tylko jedna przeszukana baza
3	Tinnion ON, Hanlon M. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. <i>Cochrane database of systematic reviews (Online)</i> (2000) :2 (CD001478).	praca wycofana
4	Chow MY, Khandaker G, McIntyre P. Global Childhood Deaths From Pertussis: A Historical Review. <i>Clin Infect Dis.</i> 2016 Dec 1;63(suppl 4):S134-S141.	nie dotyczy porównania szczepionki pełnokomórkowej i bezkomórkowej
5	Tinnion O, Hanlon M. WTHDRAWN: Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2008 Apr 16;(2):CD001478.	praca wycofana
6	Tinnion ON, Hanlon M. WTHDRAWN: Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2007 Jul 18;(3):CD001478.	praca wycofana
7	Geier DA, Geier MR. A meta-analysis epidemiological assessment of neurodevelopmental disorders following vaccines administered from 1994 through 2000 in the United States. <i>Neuro Endocrinol Lett.</i> 2006 Aug;27(4):401-13.	nie jest to przegląd systematyczny: brak informacji o przeszukanych bazach
8	Geier DA, Geier MR. Serious neurological conditions following pertussis immunization: an analysis of endotoxin levels, the vaccine adverse events reporting system (VAERS) database and literature review. <i>Pediatr Rehabil.</i> 2002 Jul-Sep;5(3):177-82.	nie jest to przegląd systematyczny: brak informacji o przeszukanych bazach

**Tab. 106. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla porównania DTaP vs DTwP.**

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Korkmaz HA, Aydin A, Unal B. Comparison of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines and whole-cell pertussis-tetanus-diphtheria vaccines in infancy. <i>Paediatr Int Child Health.</i> 2014 Aug;34(3):198-202.	publikacja włączona do jednego z przeglądów systematycznych
2	Hallander H, Advani A, Alexander F, Gustafsson L, Ljungman M, Pratt C, Hall I, Gorringer AR. Antibody responses to <i>Bordetella pertussis</i> Fim2 or Fim3 following immunization with a whole-cell, two-component, or five-component acellular pertussis vaccine and following pertussis disease in children in Sweden in 1997 and 2007. <i>Clin Vaccine Immunol.</i> 2014 Feb;21(2):165-73.	wyniki tylko dla immunogenności
3	NCT03606096. Gambia Pertussis Study (GaPs). <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03606096">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03606096</a> , ostatni dostęp: 18.12.2019 r.	badanie bez wyników, trwa rekrutacja
4	Posuwan N, Wanlapakorn N, Vongpunsawad S, Sintusek P, Leuridan E, Van Damme P, Poovorawan Y. Comparison of hepatitis B surface antibody levels induced by the pentavalent DTwP-HB//Hib versus the hexavalent DTaP-HB-Hib-IPV vaccine, administered to infants at 2, 4, 6, and 18 months of age, following monovalent hepatitis B vaccination at birth. <i>Vaccine.</i> 2020 Feb 11;38(7):1643-1651.	wyniki tylko dla immunogenności

## 17 Aneks 5. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 107 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

**Tab. 107. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.**

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (RCT, ang. <i>randomised controlled trial</i> ), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (pRCT, ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> ).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (CCT, ang. <i>clinical controlled trial</i> ).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre test/posttest.
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest.
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne oraz raporty paneli ekspertów.

AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CCT – kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji; pRCT – pragmatyczna próba kliniczna; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

## 18 Aneks 6. Komunikaty bezpieczeństwa

### URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki Hexacima.

### EMA/EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa szczepionki Hexacima® odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków / reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym. Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi do marca 2020 roku odnotowano ogółem 4109 (2767 dla produktu Hexyon® i 1342 dla produktu Hexacima®) doniesienia o zdarzeniach niepożądanych dla produktu Hexacima®. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 2 miesięcy do 2 lat. Większość raportowanych zdarzeń dotyczyła zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu nerwowego, zaburzeń układu psychiatrycznego oraz skóry i tkanki podskómej.

### FDA/MedWatch

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania sześcioskładnikowej szczepionki Hexacima® [MedWatch].

### DrugLib

Na stronie FDA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania sześcioskładnikowej szczepionki Hexacima® [DrugLib].

### WHO/ Uppsala Monitoring Centre

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa stosowania sześcioskładnikowej szczepionki Hexacima® [Uppsala Monitoring Centre].

## 19 Aneks 7. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg skali AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Na poniższe pytania obowiązują trzy możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo Tak” oraz „Nie”.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2);
- adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4);
- uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7);
- ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9);
- adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11);
- uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13);
- ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie<sup>3</sup>; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej i nie zapewnia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

---

<sup>3</sup> Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

**1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:

- populacje,
  - interwencje,
  - komparator,
  - efekty zdrowotne,
  - ramy czasowe – opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
- 2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wyłączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

- plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.

**3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

**4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni uwzględnić (wszystkie z niżej wymienionych):

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategie wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu 24 miesięcy poprzedzających ukończenie opracowania.

#### **5. Czy selekcja badań została powtórzona?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

#### **6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub
- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

#### **7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

### **8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- szczegółowo opisać komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

### **9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?**

#### **Badania kliniczne z randomizacją.**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencji alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

#### **Nierandomizowane badania.**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających oraz
- błędów selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz

- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

**10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

**11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?**

**Badania kliniczne z randomizacją.**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie, oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

**Nierandomizowane badania.**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz
- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

**12. Jeżeli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub



- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

**13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

**14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

**15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

**16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

## 20Aneks 8. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania

Poniżej zamieszczono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania (por. Tab. 108 i Tab. 109) ocenionych w skali AMSTAR 2. Kolorem zaznaczono domeny krytyczne opisane przez autorów skali (por. rozdz. 19).

**Tab. 108. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych do analizy głównej wg AMSTAR.**

Pytanie	Odpowiedź		
	Bulik 2018	McCormack 2013	Sye d 2019
Pytanie 1	tak	tak	nie
Pytanie 2	nie	nie	nie
Pytanie 3	nie	nie	nie
Pytanie 4	nie	tak	nie
Pytanie 5	nie	nie	nie
Pytanie 6	nie	nie	nie
Pytanie 7	nie	nie	nie
Pytanie 8	tak	częściowo tak	Częściowo tak
Pytanie 9a	nie	nie	nie
Pytanie 9b	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Pytanie 10	nie	nie	nie
Pytanie 11a	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 11b	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Pytanie 12	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 13	nie	nie	nie
Pytanie 14	nie	nie	nie
Pytanie 15	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy	nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 16	tak	tak	tak
<b>Podsumowanie wyników</b>	<b>krytycznie niska</b>	<b>krytycznie niska</b>	<b>krytycznie niska</b>

\*Autorzy nie opisali, czy badacze osiągnęli konsensus przy selekcji badań, jednak w niniejszej analizie założono, że było to konieczne do dalszego przeprowadzenia przeglądu.

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

**Tab. 109. Ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do porównania DTaP vs DTwP wg AMSTAR.**

Pytanie	Odpowiedź				
	Guo 2013	Jefferson 2003	Mansour-Ghanaei 2016	Patterson	Zhang
Pytanie 1	nie	tak	tak	tak	tak
Pytanie 2	nie	nie	tak	tak	częściowo tak
Pytanie 3	tak	nie	tak	tak	tak
Pytanie 4	częściowo tak	nie	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
Pytanie 5	nie	tak	tak	tak	tak
Pytanie 6	nie	nie	tak	nie	tak
Pytanie 7	nie	nie	nie	nie	tak
Pytanie 8	nie	nie	nie	nie	tak
Pytanie 9a	nie dotyczy	nie	nie	częściowo tak	tak
Pytanie 9b	nie	nie	nie dotyczy	częściowo tak	nie dotyczy
Pytanie 10	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 11a	nie dotyczy	tak	nie	tak	tak
Pytanie 11b	nie	tak	nie dotyczy	tak	nie dotyczy
Pytanie 12	nie	tak	tak	tak	tak
Pytanie 13	nie	nie	nie	nie	tak
Pytanie 14	nie	tak	nie	nie	tak
Pytanie 15	nie	tak	tak	nie	tak
Pytanie 16	tak	tak	tak	tak	nie
<b>Podsumowanie wyników</b>	<b>krytycznie niska</b>	<b>krytycznie niska</b>	<b>krytycznie niska</b>	<b>krytycznie niska</b>	<b>umiarkowana</b>

\*Autorzy nie opisali, czy badacze osiągnęli konsensus przy selekcji badań, jednak w niniejszej analizie założono, że było to konieczne do dalszego przeprowadzenia przeglądu.

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

## 21 Aneks 9. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

### Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego.

### Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

### Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznane ryzyko błędu systematycznego

### Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznane ryzyko błędu systematycznego

### Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznane ryzyko błędu systematycznego

### Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego

- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- niewystarczające dane dla określenia czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznane ryzyko błędu systematycznego

#### Ogólna jakość

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.

## 22Aneks 10. Ocena jakości badań kontrolnych bez randomizacji – Skala Newcastle-Ottawa (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

### Dobór pacjentów

- 1) Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
  - a) w sposób właściwy reprezentuje średni \_\_\_\_\_ (opisz) w populacji ✦,
  - b) w pewnym stopniu reprezentuje średni \_\_\_\_\_ w populacji ✦,
  - c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy,
  - d) brak opisu.
- 2) Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
  - a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji ✦,
  - b) dobrani w inny sposób,
  - c) brak opisu.
- 3) W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
  - a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ✦,
  - b) ustrukturyzowany wywiad ✦,
  - c) spontaniczne raportowanie,
  - d) brak opisu.
- 4) Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
  - a) tak ✦,
  - b) nie.

### Czynniki zakłócające

- 1) Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
  - a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem \_\_\_\_\_ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ✦,
  - b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających ✦ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym).

### Ocena efektów zdrowotnych

- 1) Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
  - a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby ✎,
  - b) łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) ✎,
  - c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów,
  - d) brak opisu.
- 2) Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
  - a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) ✎,
  - b) nie.
- 3) Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
  - a) tak ✎,
  - b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie – > \_\_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania ✎,
  - c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < \_\_\_\_% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania,
  - d) nie podano.

## 23Aneks 11. Ocena jakości serii przypadków wg skali NICE

1. Czy badanie zostało przeprowadzone w więcej niż jednym centrum?
2. Czy precyzyjnie opisano cel badania?
3. Czy precyzyjnie zdefiniowano kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku)?
4. Czy precyzyjnie zdefiniowano raportowane punkty końcowe?
5. Czy dane zbierano prospektywnie?
6. Czy wyraźnie opisano, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno z rzędu?
7. Czy dokładnie opisano główne wyniki badania?
8. Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?

Odp. TAK = 1 pkt.



## 24Aneks 12. Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych włączonych do analizy głównej

### 24.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 110).

Tab. 110. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
badania zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym dla interwencji	
Ceyhan 2017	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci dwumiesięczne (nie wcześniaki urodzone <math>\geq 37</math> tygodnia) z masą urodzeniową <math>\geq 2,5</math> kg.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejszy (w ciągu 4 tygodni od pierwszej szczepionki) lub planowany udział w innym badaniu klinicznym, przyjęcie lub planowanie innego szczepienia niż w badaniu (w ciągu 4 tygodni od każdego podania),</li> <li>jakiegokolwiek wcześniejsze szczepienie przeciwko: krztuścowi, błonicy, tężcowi, wirusowi polio, Hib lub WZW B,</li> <li>otrzymanie produktów krwiopochodnych po narodzeniu lub wcześniejsze leczenie immunomodyfikujące,</li> <li>niedobory odpornościowe u dziecka lub matki, łącznie z ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV), immunopozytywność dla antygenu powierzchniowego WZW B lub zapalenia wątroby typu C,</li> <li>znana nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki,</li> <li>drgawki w rozpoznaniu,</li> <li>zaburzenia krzepnięcia z przeciwwskazaniem do wszczepień domięśniowych (IM, ang. <i>intramuscular</i>),</li> <li>choroba przewlekła, która może wpłynąć na przeprowadzenie badania,</li> <li>temperatura gorączkowa (temperatura pachowa <math>\geq 37,4^{\circ}\text{C}</math>) przy włączeniu.</li> </ul> <p><b>Dodatkowe kryteria wykluczenia z badania dawki uzupełniającej:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze szczepienie uzupełniające przeciwko: błonicy, krztuścowi, tężcowi, wirusowi polio, Hib lub WZW B,</li> <li>dowolne ciężkie zdarzenie niepożądane związane ze szczepieniem podczas badania pierwotnego,</li> <li>jakiegokolwiek znane przeciwwskazanie do dalszego szczepienia przeciwko krztuścowi.</li> </ul>
Duszyński 2016 Duszyński 2019	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci szczepione pomiędzy 1999 r. a 2010 r., które w momencie szczepienia miały maksymalnie rok;</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci, które miały zarejestrowane więcej niż jedno podanie szczepionki zawierającej DTP jednego dnia,</li> <li>• dzieci, u których nie da się zidentyfikować wieku w momencie szczepienia,</li> <li>• pacjenci, którzy przyjmowali szczepionki: Infanrix Penta<sup>®</sup>, Pediacel-PDCL<sup>®</sup> lub Pediacel-PLCL<sup>®</sup> pomiędzy rokiem 2001 a 2008, ponieważ użycie tych szczepionek ograniczało się do dzieci wysokiego ryzyka,</li> <li>• dzieci, które miały podaną szczepionkę, która jeszcze nie była refundowana.</li> </ul>
Kim 2017	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci w wieku 30-40 dni (nie wcześniaki urodzone <math>\geq 37</math> tygodnia) z masą urodzeniową <math>\geq 2,5</math> kg, które otrzymały dawkę szczepionki przeciwko HB po urodzeniu zgodnie z koreańskimi wytycznymi.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejszy (w ciągu 4 tygodni od pierwszej szczepionki) lub planowany udział w innym badaniu klinicznym, przyjęcie lub planowanie innego szczepienia niż w badaniu (w ciągu 8 dni od każdego podania),</li> <li>• jakiegokolwiek wcześniejsze szczepienie przeciwko: krztuścowi, błonicy, tężcowi, wirusowi polio, Hib lub WZW B (z wyjątkiem dawki pourodzeniowej) lub przebycie infekcji powyższymi patogenami,</li> <li>• otrzymanie produktów krwiopochodnych po narodzeniu lub wcześniejsze leczenie immunomodyfikujące (trwające dłużej niż 2 tygodnie),</li> <li>• rozpoznanie u dziecka lub matki niedoboru odporności ludzkim wirusem (HIV) lub immunopozytywność dla antygeny zapalenia wątroby typu C,</li> <li>• znana nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki,</li> <li>• drgawki w rozpoznaniu,</li> <li>• zaburzenia krzepnięcia z przeciwwskazaniem do wszczepień domięśniowych,</li> <li>• choroba przewlekła, która może wpłynąć na przeprowadzenie badania,</li> <li>• dziecko osoby przeprowadzającej badanie.</li> </ul>
Macias 2012	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci prowadzone zgodnie z programem szczepień ochronnych.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• inne szczepienia w ciągu 4 tygodni przed pierwszym szczepieniem w badaniu,</li> <li>• wcześniejsze szczepienie przeciwko: krztuścowi, błonicy, tężcowi, wirusowi polio, Hib lub WZW B.</li> </ul>
Poolman 2001	Do analizy zostali włączeni pacjenci z dwóch różnych badań RCT. Brak kryteriów włączenia i wykluczenia.
Tregnaghi 2011	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe noworodki pomiędzy 50 a 70 dniem życia, nie wcześniaki (urodzone <math>\geq 37</math> tygodnia) z masą urodzeniową <math>\geq 2,5</math> kg, których matki były seronegatywne przeciwko HBsAg podczas ostatniego trymestru ciąży.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• jakiegokolwiek wcześniejsze szczepienie przeciwko: krztuścowi, błonicy, tężcowi, wirusowi polio, Hib lub WZW B w ciągu 4 tygodni przed rozpoczęciem szczepień,</li> <li>• temperatura pachowa <math>\geq 37,1</math> °C przy włączeniu;</li> <li>• uczestnictwo lub planowanie uczestnictwa w innym badaniu klinicznym,</li> <li>• rozpoznanie u matki niedoboru odporności ludzkim wirusem (HIV),</li> <li>• rozpoznanie niedoboru odporności nabytego lub wrodzonego,</li> <li>• otrzymanie produktów krwiopochodnych po narodzeniu,</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nagłe zdarzenia lub choroba przewlekła, które mogą wpłynąć na przeprowadzenie badania,</li> <li>• drgawki w rozpoznaniu,</li> <li>• znana nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki,</li> <li>• zaburzenia krzepnięcia z przeciwwskazaniem do wszczepień domięśniowych.</li> </ul>
badania zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym dla komparatora	
Chatterjee 2012	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe noworodki pomiędzy 42 a 89 dniem życia, nie wcześniaki (urodzone <math>\geq 36</math> tygodnia), które zostały zaszczepione szczepionką przeciwko HB <math>\geq 30</math> dni przed włączeniem do badania.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze szczepienie przeciwko tężcowi, Hib, wirusowi polio lub pneumokokom,</li> <li>• wcześniejszy (w ciągu 4 tygodni od pierwszej szczepionki) lub planowany udział w innym badaniu klinicznym,</li> <li>• przyjęcie lub planowanie innego szczepienia niż w badaniu (w ciągu 2 tygodni przed pierwszym podaniem i w ciągu 4 tygodni po badaniu),</li> <li>• jakiegokolwiek wcześniejsze szczepienie przeciwko: krztuścowi, błonicy, tężcowi, wirusowi polio, Hib lub WZW B,</li> <li>• niedobory odpornościowe (nabyte lub wrodzone) u dziecka lub krewnego lub terapia immunosupresyjna,</li> <li>• zaburzenia krzepnięcia z przeciwwskazaniem do wszczepień domięśniowych,</li> <li>• choroba przewlekła, która może wpłynąć na przeprowadzenie badania,</li> <li>• temperatura gorączkowa (temperatura pachowa <math>\geq 37,4^{\circ}\text{C}</math>) przy włączeniu,</li> <li>• opóźnienie w rozwoju lub schorzenia neurologiczne.</li> </ul>
Guerra 2009	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci w wieku 2 miesięcy (42-84 dni), urodzone <math>\geq 37</math> tygodnia, które zostały zaszczepione szczepionką przeciwko HB <math>\geq 28</math> dni przed pierwszym szczepieniem w badaniu.</li> </ul>
Li 2011	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe noworodki pomiędzy 60 a 74 dniem życia, nie wcześniaki (urodzone <math>\geq 36</math> tygodnia) z masą urodzeniową <math>\geq 2,5</math> kg.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niedobory odpornościowe (nabyte lub wrodzone) lub terapia immunosupresyjna,</li> <li>• ogólnoustrojowa nadwrażliwość na którykolwiek składnik szczepionki,</li> <li>• choroba przewlekła, która może wpłynąć na przeprowadzenie badania,</li> <li>• otrzymanie produktów krwiopochodnych,</li> <li>• jakiegokolwiek szczepienie w ciągu 4 tygodni przed lub po podaniu szczepionki w ramach badania (z wyjątkiem szczepionki BCG, <i>Bacillus Calmette-Guérin</i> lub HB, które mogą być podane w ciągu 8 dni od szczepienia w ramach badania),</li> <li>• jakiegokolwiek wcześniejsze szczepienie przeciwko: krztuścowi, błonicy, tężcowi, wirusowi polio, Hib,</li> <li>• małopłytkowość zaburzenia krzepnięcia z przeciwwskazaniem do wszczepień domięśniowych,</li> <li>• drgawki w rozpoznaniu,</li> <li>• gorączka lub ostra choroba w dniu włączenia do badania.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
Nolan 2001	<p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci.</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przebycie krztuśca lub Hib,</li> <li>• zaburzenia krzepnięcia,</li> <li>• zidentyfikowano nosicielstwo wirusa grypy typu B u matki,</li> <li>• otrzymywanie produktów krwiopochodnych,</li> <li>• wcześniejsze szczepienie na którąkolwiek z chorób objętych badaniem, wysokie dawki kortykosteroidów, leki cytotoksyczne oraz radioterapia.</li> </ul>
WZW B – wirusowe zapalenie wątroby typu B; Hib – Haemophilus influenzae);	

## 24.2 Charakterystyka początkowa uczestników

Poniżej zestawiono charakterystyki początkowe uczestników włączonych do poszczególnych badań (por. Tab. 111, Tab. 112, Tab. 113 i Tab. 114).

Charakterystyki pacjentów nie podano w badaniach Chatterjee 2012, Ceyhan 2017, Macias 2012, Nolan 2001 i Poolman 2001.

**Tab. 111. Charakterystyka początkowa uczestników w badaniach Kim 2017 i Tregnaghi 2011.**

Charakterystyka	Kim 2017		Tregnaghi 2011	
	6w1 (N=132)	5w1 (N=131)	6w1 (N=312)	5w1 (N=312)
Płeć żeńska, n (%)	55 (41,7%)	65 (49,6%)	147 (47%)	147 (47%)
Wiek, średnia (SD) [dni]	33,8 (SD=2,8)	33,8 (SD=2,6)	b.d.	b.d.
Waga, średnia (SD) [kg]	4,7 (SD=0,5)	4,7 (SD=0,6)	b.d.	b.d.

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza; 6w1 – szczepionka sześćoskładnikowa; n/N – liczba pacjentów; SD – odchylenie standardowe;

**Tab. 112. Charakterystyka początkowa uczestników w badaniu Duszyński 2019.**

Charakterystyka	Duszyński 2019	
	6w1	3w1
Kohorta 2-miesięczna – płeć żeńska, n (%)	490 656 (51,3%)	417 452 (48,8%)
Kohorta 4-miesięczna – płeć żeńska, n (%)	438 174 (48,8%)	779 392 (29,9%)
Kohorta 6-miesięczna – płeć żeńska, n (%)	790 690 (51,1%)	342 967 (48,9%)

5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza; 6w1 – szczepionka sześćoskładnikowa; n/N – liczba pacjentów; SD – odchylenie standardowe;

**Tab. 113. Charakterystyka początkowa uczestników w badaniu Guerra 2009.**

Charakterystyka	Guerra 2009	
	5w1 (N=485)	3w1 (N=1454)
Płeć żeńska, n (%)	242 (49,9%)	703 (48,3%)

Charakterystyka	Guerra 2009	
	5w1 (N=485)	3w1 (N=1454)
Wiek, średnia (SD) [miesiące]	2,1 (SD=0,28)	2,2 (SD=0,28)
Rasa biała, n (%)	375 (77,3%)	1123 (77,2%)
Rasa czarna, n (%)	34 (7,0%)	91 (6,1%)
Hiszpanie, n (%)	33 (6,8%)	95 (6,5%)
Azjaci, n (%)	5 (1,0%)	13 (0,9%)
Inni, n (%)	38 (7,8%)	132 (9,1%)

3w1 – szczepionka trzyskładnikowa DTP + IPV + Hib + HB; 5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza; n/N – liczba pacjentów; SD – odchylenie standardowe;

**Tab. 114. Charakterystyka początkowa uczestników w badaniu Li 2011.**

Charakterystyka	Li 2011	
	5w1 (N=264)	3w1 (N=264)
Płeć żeńska, n (%)	133 (50,4%)	116 (43,9%)
Wiek, średnia (SD) [miesiące]	2,2	
Waga, średnia (SD) [kg]	5,5	

3w1 – szczepionka trzyskładnikowa DTP + IPV + Hib + HB; 5w1 – szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza; n/N – liczba pacjentów; SD – odchylenie standardowe;

## 24.3 Szczegóły szczepień, ekspozycja i czas obserwacji

W Tab. 115 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.

**Tab. 115. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.**

Badanie	Szczegółowy opis szczepień	Czas obserwacji
badania zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym dla interwencji		
Ceyhan 2017	<p>Szczepionka sześćskładnikowa DTaP-IPV-HB-PRP-T (Hexacima®), Sanofi Pasteur w całkowitej płynnej zawieszynie do wstrzykiwania w pojedynczej ampułko-strzykawce (0,5 mL). Zawartość szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 20</math> IU (limit flokulacji, Lf = 30) D-toksoid;</li> <li>• <math>\geq 40</math> IU (10 Lf) T-toksoid;</li> <li>• 25 <math>\mu</math>g PT;</li> <li>• 25 <math>\mu</math>g FHA;</li> <li>• 40, 8 i 32 jednostki D antygeny wirusa polio odpowiednio typu 1, 2 i 3;</li> <li>• 10 <math>\mu</math>g HBsAg;</li> <li>• 12 <math>\mu</math>g polisacharydu Hib skoniugowanego z 22-36 <math>\mu</math>g białka tężca (PRP-T);</li> </ul>	<p>Serologia: próbki krwi były pobierane przed pierwszą dawką szczepienia, 1 miesiąc po 3. dawce szczepienia, przed dawką uzupełniającą oraz 1 miesiąc po dawce uzupełniającej. Natychmiastowe zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu 30 minut od podania. Zdefiniowane i niezdefiniowane zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu odpowiednio 7 dni oraz 30 dni od każdego z podań.</p>

Badanie	Szczegółowy opis szczepień	Czas obserwacji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>0,6 mg wodorotlenku glinu.</li> </ul> <p>Szczepionka pięcioskładnikowa DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim<sup>®</sup>), Sanofi Pasteur, dostarczano jako osobną zawiesinę DTaP-IPV oraz liofilizat PRP-T do rozpuszczenia, aby otrzymać 0,5 mL dawkę przed szczepieniem. Szczepionka pięcioskładnikowa ma taki sam skład antygenów D, T, aP, IPV oraz PRP-T, jak szczepionka sześćskładnikowa.</p> <p>Pojedyncza szczepionka przeciwko HB (Energix B<sup>®</sup>), GlaxoSmithKline w dawce 0,5 mL zawierającej 10 µg oczyszczonego rekombinowanego HBsAg w ampułko-strzykawce.</p> <p>Szczepienia były przeprowadzane w 2, 3 oraz 4 miesiącu życia dziecka. W 15-18 miesiącu życia wszystkim pacjentom podano szczepionkę sześćskładnikową (dawka uzupełniająca).</p>	
Duszyński 2016 Duszyński 2019	<p>Pacjenci zaszczepieni szczepionkami trzy- (DTaP), cztero-, pięcio- lub sześćskładnikowymi (DTaP-HepB-Hib-IPV).</p> <p>Trzyskładnikowa: Infanrix<sup>®</sup>, Tripacel<sup>®</sup></p> <p>Sześćskładnikowa: Infanrix hexa<sup>®</sup></p>	30 dni od podania szczepienia.
Kim 2017	<p>Szczepionka sześćskładnikowa DTaP-IPV-HB-PRP-T (Hexacima<sup>®</sup>), Sanofi Pasteur w całkowitej płynnej zawiesinie do wstrzykiwania w pojedynczej ampułko-strzykawce (0,5 mL). Zawartość szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥20 IU (limit flokulacji, Lf = 30) D-toksoid;</li> <li>≥40 IU (10 Lf) T-toksoid;</li> <li>25 µg PT;</li> <li>25 µg FHA;</li> <li>40, 8 i 32 jednostki D antygeny wirusa polio odpowiednio typu 1, 2 i 3;</li> <li>10 µg HbsAg;</li> <li>12 µg polisacharydu Hib skoniugowanego z 22-36 µg białka tężca (PRP-T);</li> <li>0,6 mg wodorotlenku glinu.</li> </ul> <p>Szczepionka pięcioskładnikowa DtaP-IPV//PRP-T (Pentaxim<sup>®</sup>), Sanofi Pasteur, dostarczano jako osobną zawiesinę DtaP-IPV oraz liofilizat PRP-T do rozpuszczenia, aby otrzymać 0,5 mL dawkę przed szczepieniem. Zawartość szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>≥30 IU D-toksoid;</li> <li>≥40 IU (10 Lf) T-toksoid;</li> <li>25 µg PT;</li> <li>25 µg FHA;</li> <li>40, 8 i 32 jednostki D antygeny wirusa polio odpowiednio typu 1, 2 i 3;</li> </ul>	Próbki krwi pobierane w dniu 0 (w 1. miesiącu życia) oraz 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym. Natychmiastowe zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu 30 minut od podania. Zdefiniowane i niezdefiniowane zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu odpowiednio 7 dni oraz 30 dni od każdego z podań.

Badanie	Szczegóły o pis szczepień	Czas obserwacji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 µg polisacharydu Hib skoniugowanego z 22-36 µg białka tężca (PRP-T);</li> <li>• 0,3 mg wodorotlenku glinu.</li> </ul> <p>Pojedyncza szczepionka przeciwko HB (Euvax B<sup>®</sup>), LG Life Sciences w dawce 0,5 mL zawierającej 10 µg oczyszczonego HbsAg oraz 0,25 mg wodorotlenku glinu w ampułko-strzykawce.</p> <p>Szczepienia były przeprowadzane w 2, 4 oraz 6 miesiącu życia dziecka.</p>	
Macias 2012	<p>Szczepionka sześciokomponentowa DTaP-IPV-HB-PRP-T (Hexacima<sup>®</sup>), Sanofi Pasteur w całkowitej płynnej zawiesinie do wstrzykiwania w pojedynczej ampułko-strzykawce (0,5 mL). Zawartość szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥20 IU (limit flokulacji, Lf = 30) D-toksoid;</li> <li>• ≥40 IU (10 Lf) T-toksoid;</li> <li>• 25 µg PT;</li> <li>• 25 µg FHA;</li> <li>• 40, 8 i 32 jednostki D antygeny wirusa polio odpowiednio typu 1, 2 i 3;</li> <li>• 10 µg HbsAg;</li> <li>• 12 µg polisacharydu Hib skoniugowanego z 22-36 µg białka tężca (PRP-T);</li> <li>• 0,6 mg wodorotlenku glinu.</li> </ul> <p>Szczepionka pięciokomponentowa DtwP-HepB//Hib (Tritanrix-Hep B/Hib), GSK, dostarczono jako osobną zawiesinę DtaP-HepB oraz liofilizat Hib do rozpuszczenia.</p>	<p>Próbki krwi pobierane w dniu 0 (w 1. miesiącu życia) oraz 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym. Natychmiastowe zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu 30 minut od podania. Zdefiniowane i niezdefiniowane zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu odpowiednio 7 dni oraz 30 dni od każdego z podań.</p>
Poolman 2001	<p>Szczepionka DTPa-HBV-IPV/Hib podawana dzieciom w 2, 4 i 6 miesiącu oraz 15-18 miesiącu, jako dawka uzupełniająca.</p> <p>Osobno podawane szczepienia DTaP, HB, Hib (OmniHIB<sup>™</sup>) oraz dawka uzupełniająca szczepionki DTaP i OmniHIB<sup>™</sup>.</p>	<p>Próbki krwi pobierane w dniu 0 (w 1. miesiącu życia) oraz 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym oraz dawce uzupełniającej.</p>
Tregnagli 2011/ Tregnagli 2012	<p>Szczepionka sześciokomponentowa DTaP-IPV-HB-PRP-T (Hexacima<sup>®</sup>), Sanofi Pasteur w całkowitej płynnej zawiesinie do wstrzykiwania w pojedynczej ampułko-strzykawce (0,5 mL). Zawartość szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥20 IU (limit flokulacji, Lf = 30) D-toksoid;</li> <li>• ≥40 IU (10 Lf) T-toksoid;</li> <li>• 25 µg PT;</li> <li>• 25 µg FHA;</li> <li>• 40, 8 i 32 jednostki D antygeny wirusa polio odpowiednio typu 1, 2 i 3;</li> <li>• 10 µg HbsAg;</li> <li>• 12 µg polisacharydu Hib skoniugowanego z 22-36 µg białka tężca (PRP-T);</li> </ul>	<p>Próbki krwi pobierane w dniu 0 (w 1. miesiącu życia) oraz 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym (30-37 dni po 3. szczepieniu). Natychmiastowe zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu 30 minut od podania. Zdefiniowane i niezdefiniowane zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu odpowiednio 7 dni oraz 30 dni od każdego z podań.</p>

Badanie	Szczegółowy opis szczepień	Czas obserwacji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,6 mg wodorotlenku glinu.</li> </ul> <p>Szczepionka pięcioskładnikowa DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim<sup>®</sup>), Sanofi Pasteur, dostarczano jako osobną zawiesinę DTaP-IPV oraz liofilizat PRP-T do rozpuszczenia, aby otrzymać 0,5 mL dawkę przed szczepieniem. Zawartość szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥30 IU D-toksoid;</li> <li>• ≥40 IU (10 Lf) T-toksoid;</li> <li>• 25 µg PT;</li> <li>• 25 µg FHA;</li> <li>• 40, 8 i 32 jednostki D antygeny wirusa polio odpowiednio typu 1, 2 i 3;</li> <li>• 10 µg polisacharydu Hib skoniugowanego z 22-36 µg białka tężca (PRP-T);</li> <li>• 0,3 mg wodorotlenku glinu.</li> </ul> <p>Pojedyncza szczepionka przeciwko HB (Euvax B<sup>®</sup>), LG Life Sciences w dawce 0,5 mL zawierającej 10 µg oczyszczonego HBsAg oraz 0,25 mg wodorotlenku glinu w ampułko-strzykawce.</p> <p>Szczepienia były przeprowadzane w 2, 4 oraz 6 miesiącu życia dziecka.</p> <p>Tregnaghi 2012: dawka uzupełniająca była podawana w 18 miesiącu życia dziecka.</p>	
badania zidentyfikowane w przeglądzie systematycznym dla komparatora		
Chatterjee 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepionka pięcioskładnikowa DTaP-IPV/Hib (Pentacel<sup>®</sup>, Sanofi Pasteur),</li> <li>• szczepionka czteroskładnikowa DTaP-IPV (Quadracel<sup>®</sup>, Sanofi Pasteur),</li> <li>• szczepionka trzyskładnikowa DTaP (Daptacel<sup>®</sup>, Sanofi Pasteur),</li> <li>• szczepionka przeciwko Hib (ActHib<sup>®</sup>, Sanofi Pasteur)</li> <li>• szczepionka przeciwko IPV (IPOL<sup>®</sup>, Sanofi Pasteur).</li> </ul> <p>Pacjenci dodatkowo przyjmowali inne szczepionki rekomendowane przez program szczepień w USA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepionkę przeciwko HB, w 2 i 6 miesiącu życia (Recombivax HB<sup>®</sup>, Merck &amp; Co. Inc. lub Energix B<sup>®</sup>, GSK Biologicals,</li> <li>• pneumokokową szczepionkę 7-walentną w 2, 4, 6 oraz 12 miesiącu życia (Prevnar<sup>®</sup>, Wyeth Pharmaceuticals Inc.),</li> <li>• szczepionkę przeciwko wirusowi odry śwince różyczce (M-M-R<sub>II</sub><sup>®</sup>, Varivax<sup>®</sup> lub ProQuad<sup>®</sup>) w wieku 12 miesięcy</li> <li>• pacjenci mogli otrzymywać szczepionkę przeciwko rotawirusom (RotaTeq<sup>®</sup>)</li> </ul>	Próbki krwi pobierane przed pierwszą i czwartą dawką oraz 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym (między 30 a 48 dniem). Natychmiastowe zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu 30 minut od podania. Zdefiniowane i niezdefiniowane zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu odpowiednio 7 dni oraz 30 dni od każdego z podań. Ciężkie zdarzenia niepożądane były raportowane przez cały okres badania oraz 180 dni po dawce uzupełniającej.



Badanie	Szczegółowy opis szczepień	Czas obserwacji
	Szczepionki były podawane w wieku 2, 4 oraz 6 miesięcy oraz dawka uzupełniająca między 4 a 15 miesiącami.	
Guerra 2009	<p>Szczepionka pięciokładnikowa DTaP<sub>5</sub>-IPV-Hib (Pentacel<sup>®</sup>), Sanofi Pasteur. Zawartość szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 Lf D-toksoid;</li> <li>• 5 Lf T-toksoid;</li> <li>• 20 µg PT;</li> <li>• 20 µg FHA;</li> <li>• 40, 8 i 32 jednostki D antygeny wirusa polio odpowiednio typu 1, 2 i 3;</li> <li>• 10 µg polisacharydu Hib skoniugowanego z 22-36 µg białka tężca (PRP-T);</li> <li>• 3 µg pertaktyny,</li> <li>• 5 µg FIM.</li> </ul> <p>Trzyskładnikowa szczepionka DTaP<sub>3</sub> (Daptacel<sup>®</sup>, Sanofi Pasteur). Zawartość szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 Lf D-toksoid;</li> <li>• 5 Lf T-toksoid;</li> <li>• 10 µg PT;</li> <li>• 5 µg FHA;</li> <li>• 3 µg pertaktyny,</li> <li>• 5 µg FIM.</li> </ul> <p>Pojedyncza szczepionka przeciwko wirusowi polio IPV (IPOL<sup>®</sup>, Sanofi Pasteur). Zawartość szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40, 8 i 32 jednostki D antygeny wirusa polio odpowiednio typu 1, 2 i 3.</li> </ul> <p>Pojedyncza szczepionka przeciwko Hib (ActHIB<sup>®</sup>, Sanofi Pasteur). Zawartość szczepionki: 10 µg PRP-T.</p> <p>Szczepienia były przeprowadzane w 2, 4 oraz 6 miesiącu życia dziecka. Dawka uzupełniająca była podawana w 18 miesiącu życia dziecka.</p> <p>Pacjenci dodatkowo przyjmowali:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepionkę przeciwko pneumokokom (Prevenar<sup>®</sup>, Wyeth Pharmaceuticals) w 2, 4 i 6 miesiącu życia oraz</li> <li>• szczepionkę przeciwko HB w 2, 4 i 6 miesiącu życia (Recombivax HB<sup>®</sup>, Merck and Co.).</li> </ul>	Próbki krwi pobierane przed pierwszą i czwartą dawką oraz 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym.
Li 2011	<p>Szczepionka pięciokładnikowa DTaP-IPV//PRP-T (Pentaxim<sup>®</sup>), Sanofi Pasteur. Zawartość szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥30 IU D-toksoid;</li> <li>• ≥40 IU (10 Lf) T-toksoid;</li> <li>• 25 µg PT;</li> <li>• 25 µg FHA;</li> </ul>	Próbki krwi pobierane przed pierwszą i czwartą dawką oraz 1 miesiąc po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym. Natychmiastowe zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu 30 minut od podania. Zdefiniowane i niezdefiniowane zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu

Badanie	Szczegółowy opis szczepień	Czas obserwacji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 40, 8 i 32 jednostki D antygeny wirusa polio odpowiednio typu 1, 2 i 3;</li> <li>• 10 µg polisacharydu Hib skoniugowanego z 22-36 µg białka tężca (PRP-T).</li> </ul> <p>Szczepionkę podawano domięśniowo do prawej przednio-bocznej zewnętrznej części uda.</p> <p>Trzyskładnikowa szczepionka DTaP (Daptacel<sup>®</sup>, Sanofi Pasteur). Zawartość szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥30 IU D-toksoid;</li> <li>• ≥40 IU T-toksoid;</li> <li>• ≥4 IU P-toksoid.</li> </ul> <p>Szczepionka była podawana domięśniowo do mięśnia naramiennego prawego ramienia, zgodnie z instrukcjami producenta.</p> <p>Pojedyncza szczepionka przeciwko wirusowi polio IPV (Imovax<sup>®</sup> Polio, Sanofi Pasteur). Zawartość szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 40, 8 i 32 jednostki D antygeny wirusa polio odpowiednio typu 1, 2 i 3.</li> </ul> <p>Szczepionka była podawana domięśniowo w przednio-boczną część uda.</p> <p>Pojedyncza szczepionka przeciwko Hib (ActHIB<sup>®</sup>, Sanofi Pasteur). Zawartość szczepionki: 10 µg PRP-T. Szczepionka podawana domięśniowo w przednio-boczną część uda.</p> <p>Szczepionka trzyskładnikowa była podawana w 2, 4 oraz 5 miesiącu życia dziecka, szczepionka przeciwko Hib w 2, 3 i 4 miesiącu lub 3, 4 i 5 miesiącu, natomiast szczepionka przeciwko IPV w 2, 3 i 4 miesiącu. Szczepionka pięcioskładnikowa była podawana w 2, 3 i 4 miesiącu lub 3, 4 i 5 miesiącu. Dawka uzupełniająca była podawana w 18-20 miesiącu życia dziecka.</p>	<p>odpowiednio 7 dni oraz 30 dni od każdego z podań.</p>
Nolan 2001	<p>Szczepionka pięcioskładnikowa DTwP-Hib-HB (Pentavax<sup>®</sup>), Sanofi Pasteur. Zawartość szczepionki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 Lf D-toksoid;</li> <li>• 6 Lf T-toksoid;</li> <li>• 25 µg PT;</li> <li>• 25 µg FHA;</li> <li>• 5 µg HBsAg;</li> <li>• 7,5 µg polisacharydu Hib skoniugowanego (PRP-T),</li> <li>• 125 µg <i>Neisseria meningitidis</i> OMPC,</li> <li>• 423,5 µg fosforanu glinu, 379 µg wodorotlenku glinu.</li> <li>• 0,01% tiomersalu.</li> </ul> <p>Szczepionka trzyskładnikowa DTP-lic (Triple Antigen<sup>™</sup>), CSL Ltd. Zawartość:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 Lf D-toksoid;</li> </ul>	<p>Immunogenność była oceniana w momencie narodzin, w 2, 7 i 19 miesiącu życia. Zdefiniowane i niezdefiniowane zdarzenia niepożądane były raportowane w ciągu odpowiednio 48 godzin od trzeciej lub czwartej dawce.</p>

Badanie	Szczegółowy opis szczepień	Czas obserwacji
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nie więcej niż <math>20 \times 10^9</math> inaktywowanej bakterii <i>B. pertussis</i>,</li> <li>• 0,01% tiomersalu.</li> </ul> Szczepionka HB-liqHib (CSL Ltd.), zawartość: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 7,5 µg polisacharydu Hib skoniugowanego z 125 µg <i>N. meningitidis</i> (PRP),</li> <li>•</li> </ul>	

DTaP – błonica, tężec i bezkomórkowa postać krztuśca; IPV – wirus polio; HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; PRP-T – koniugat Hib; Hib – *Haemophilus influenzae*; PT – toksyna krztuśca; FHA – hemaglutynina nitkowata; D – błonica, T – tężec; HBsAg – białko powierzchniowe HB; aP – bezkomórkowa postać krztuśca; FIM – pałeczka krztuśca (*Bordetella pertussis fimbriae*);

## 24.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W Tab. 116 zestawiono pacjentów, którzy nie ukończyli badań włączonych do analizy.

W badaniach Guerra 2009, Macias 2012 i Nolan 2001 nie podano informacji o pacjentach, którzy nie ukończyli badania. Publikacje Duszyński 2019 i Poolman 2001 nie są badaniami RCT, zatem nie zostały opisane w tym rozdziale.

Tab. 116. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania.

	Ceyhan 2017		Kim 2017		Tregnaghi 2011/ Tregnaghi 2012		Chattarjee 2012		Li 2011		
	6w1	Infanrix hexa®	6w1	Infanrix hexa®	6w1	Infanrix hexa®	5w1	3w1	5w1	3w1	
Liczba randomizowanych pacjentów	155	155	153	157	312	312	1083	538	264	264	
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania (szczepienie pierwotne), n (%)	10	14	5	4	12	8	94	48	18	20	
nieukończenie badania											
naruszenie protokołu	brak informacji		1	1			33	13	1		
utrata z obserwacji			0	1	3		14	9			
wycofanie na prośbę pacjenta			4	2	6	4	41	24	16	20	
kategoryczne przeciwwskazanie					3	3					
zakończenie przez badacza						1					
ciężkie zdarzenie niepożądane								2	2		
inne zdarzenie niepożądane								4	0	1	
utrata a analizy PP											
niespełnienie kryteriów włączenia	3	4	2	7	13	11	brak informacji				
nieotrzymanie 3 dawek szczepienia	3	5	5	3	11	7			6	5	
niedotrzymanie czasów szczepień	-	-	6	9	24	17					
brak pobranych próbek krwi po szczepieniu pierwotnym	3	5	9	7	13	8					
nieakceptowalny czas pomiędzy dawką szczepienia 3. a pobraniem próbki krwi	0	3			1	5					
brak pierwszego pobrania próbki krwi lub w nieakceptowalnym czasie			1	2							

	Ceyhan 2017		Kim 2017		Tregnaghi 2011/ Tregnaghi 2012		Chattarjee 2012		Li 2011	
	6w1	Infanrix hexa <sup>®</sup>	6w1	Infan- rix hexa <sup>®</sup>	6w1	Infanrix hexa <sup>®</sup>	5w1	3w1	5w1	3w1
inny, niedozwolony: lek/ szczepienie	1	3	4	3	2	2				
nieakceptowalny czas pomiędzy dawkami szczepień 1. i 2.	2	4								
nieakceptowalny czas pomiędzy dawkami szczepień 2. i 3.	3	1								
podstawowa serologia nieprawidłowa dla PT lub FHA			2	2						
rodzice pracujący w szpitalu			1	1						
błąd randomizacji					1	1				
niewłaściwa interwencja						1				
utrata z obserwacji									1	
zakończenie na prośbę pacjenta										2
naruszenie protokołu										1

n – liczba zdarzeń; RCT – kontrolna próba kliniczna z randomizacją.

## 24.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy wykaz punktów końcowych raportowanych we włączonych badaniach przedstawiono w Tab. 117.

**Tab. 117. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).**

Badanie	Punkty końcowe
Ceyhan 2017	<p>Wskaźniki seroprotekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D: poziom przeciwciał anti-D <math>&gt;0,01</math> IU/mL, <math>&gt;0,1</math> IU/mL, <math>&gt;1,0</math> IU/mL;</li> <li>• T: poziom przeciwciał anti-T <math>&gt;0,01</math> IU/mL, <math>&gt;0,1</math> IU/mL, <math>&gt;1,0</math> IU/mL;</li> <li>• IPV: poziom przeciwciał anti-polio 1, 2 i 3 <math>\geq 8</math> (1/dil);</li> <li>• HB: poziom przeciwciał anti-HB <math>\geq 10</math> mIU/mL, <math>\geq 100</math> mIU/mL;</li> <li>• PRP-T: poziom przeciwciał anti-PRP-T <math>\geq 0,15</math> <math>\mu</math>g/mL, <math>\geq 1</math> <math>\mu</math>g/mL.</li> </ul> <p>Wskaźniki serokonwersji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PT: poziom przeciwciał anti-PT – 4-krotny wzrost;</li> <li>• FHA: poziom przeciwciał anti-FHA – 4-krotny wzrost.</li> </ul> <p>Średnie geometryczne miana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPV.</li> </ul> <p>Średnie geometryczne stężenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D,</li> <li>• T,</li> <li>• PT,</li> <li>• FHA,</li> <li>• HB,</li> <li>• PRP-T.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odczyny w miejscu podania (dowolne, ciężkie),</li> <li>• reakcje ogólnoustrojowe (dowolne, ciężkie).</li> </ul>
Duszyński 2019 Duszyński 2016	<p>W badaniu raportowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgon z dowolnej przyczyny w ciągu 30 dni od szczepienia,</li> <li>• zgon z niespecyficznego przyczyny w ciągu 30 dni od szczepienia.</li> </ul>
Kim 2017	<p>Wskaźniki seroprotekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D: poziom przeciwciał anti-D <math>&gt;0,01</math> IU/mL, <math>&gt;0,1</math> IU/mL;</li> <li>• T: poziom przeciwciał anti-T <math>&gt;0,01</math> IU/mL, <math>&gt;0,1</math> IU/mL;</li> <li>• IPV: poziom przeciwciał anti-polio 1, 2 i 3 <math>\geq 8</math> (1/dil);</li> <li>• HB: poziom przeciwciał anti-HB <math>\geq 10</math> mIU/mL;</li> <li>• PRP-T: poziom przeciwciał anti-PRP-T <math>\geq 0,15</math> <math>\mu</math>g/mL, <math>\geq 1</math> <math>\mu</math>g/mL.</li> </ul> <p>Wskaźniki serokonwersji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PT: poziom przeciwciał anti-PT – 4-krotny wzrost;</li> <li>• FHA: poziom przeciwciał anti-FHA – 4-krotny wzrost.</li> </ul> <p>Średnie geometryczne miana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPV,</li> </ul> <p>Średnie geometryczne stężenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D,</li> <li>• T,</li> </ul>

Badanie	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PT,</li> <li>• FHA,</li> <li>• HB,</li> <li>• PRP-T.</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odczyny w miejscu podania (dowolne),</li> <li>• reakcje ogólnoustrojowe (dowolne).</li> </ul>
Macias 2012	Wskaźnik seroprotekcji HB: poziom przeciwciał anti-HB $\geq 10$ mIU/mL. Średnie geometryczne miana: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPV,</li> </ul> Średnie geometryczne stężenie HB. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• ostra gorączka,</li> <li>• reakcje w miejscu wszczepienia,</li> <li>• zaczerwienienie,</li> <li>• obrzęk,</li> <li>• gorączka,</li> <li>• wymioty,</li> <li>• płacz,</li> <li>• senność,</li> <li>• anoreksja,</li> <li>• nerwowość.</li> </ul>
Poolman 2001	Wskaźniki seroprotekcji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PRP-T: poziom przeciwciał anti-PRP-T <math>\geq 0,15</math> <math>\mu\text{g/mL}</math>, <math>\geq 1</math> <math>\mu\text{g/mL}</math>.</li> </ul> Średnie geometryczne stężenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PRP-T,</li> <li>• IgG1,</li> <li>• IgG2.</li> </ul> Aktywność opsoniczna.
Tregnaghi 2011/ Tregnaghi 2012	Wskaźniki seroprotekcji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• D: poziom przeciwciał anti-D <math>\geq 0,01</math> IU/mL, <math>\geq 0,1</math> IU/mL, <math>\geq 1,0</math> IU/mL;</li> <li>• T: poziom przeciwciał anti-T <math>\geq 0,01</math> IU/mL, <math>\geq 0,1</math> IU/mL; <math>\geq 1,0</math> IU/mL;</li> <li>• IPV: poziom przeciwciał anti-polio 1, 2 i 3 <math>\geq 8</math> (1/ dil);</li> <li>• HB: poziom przeciwciał anti-HB <math>\geq 10</math> mIU/mL;</li> <li>• PRP-T: poziom przeciwciał anti-PRP-T <math>\geq 0,15</math> <math>\mu\text{g/mL}</math>, <math>\geq 1</math> <math>\mu\text{g/mL}</math>.</li> </ul> Wskaźniki serokonwersji: <ul style="list-style-type: none"> <li>• PT: poziom przeciwciał anti-PT – 4-krotny wzrost;</li> <li>• FHA: poziom przeciwciał anti-FHA – 4-krotny wzrost.</li> </ul> Średnie geometryczne miana: <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPV.</li> </ul> Średnie geometryczne stężenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• D,</li> <li>• T,</li> <li>• PT,</li> <li>• FHA,</li> <li>• HB,</li> </ul>

Badanie	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• PRP-T.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odczyny w miejscu podania (dowolne, ciężkie),</li> <li>• reakcje ogólnoustrojowe (dowolne, ciężkie),</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane,</li> <li>• ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane.</li> </ul>
Chatterjee 2012	<p>Wskaźniki seroprotekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D: poziom przeciwciał anti-D <math>&gt;0,01</math> IU/mL, <math>&gt;0,1</math> IU/mL;</li> <li>• T: poziom przeciwciał anti-T <math>&gt;0,01</math> IU/mL, <math>&gt;0,1</math> IU/mL;</li> <li>• IPV: poziom przeciwciał anti-polio 1, 2 i 3 <math>\geq 8</math> (1/dil);</li> <li>• HB: poziom przeciwciał anti-HB <math>\geq 10</math> mIU/mL;</li> <li>• PRP-T: poziom przeciwciał anti-PRP-T <math>\geq 0,15</math> <math>\mu</math>g/mL, <math>\geq 1</math> <math>\mu</math>g/mL.</li> </ul> <p>Wskaźniki serokonwersji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PT: poziom przeciwciał anti-PT – 4-krotny wzrost, %VRR;</li> <li>• FHA: poziom przeciwciał anti-FHA – 4-krotny wzrost, %VRR;</li> <li>• FIM: poziom przeciwciał anti-FIM – 4-krotny wzrost, %VRR;</li> <li>• pertaktyna: poziom przeciwciał anti-pertaktyna – 4-krotny wzrost, %VRR.</li> </ul> <p>Średnie geometryczne miana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPV.</li> </ul> <p>Średnie geometryczne stężenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D,</li> <li>• T,</li> <li>• PT,</li> <li>• FHA,</li> <li>• HB,</li> <li>• PRP-T.</li> </ul>
Guerra 2009	<p>Wskaźniki seroprotekcji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D: poziom przeciwciał anti-D <math>&gt;0,01</math> IU/mL, <math>&gt;0,1</math> IU/mL;</li> <li>• T: poziom przeciwciał anti-T <math>&gt;0,01</math> IU/mL, <math>&gt;0,1</math> IU/mL;</li> <li>• IPV: poziom przeciwciał anti-polio 1, 2 i 3 <math>\geq 8</math> (1/dil);</li> <li>• PRP: poziom przeciwciał anti-PRP <math>\geq 0,15</math> <math>\mu</math>g/mL, <math>\geq 1</math> <math>\mu</math>g/mL.</li> </ul> <p>Wskaźniki serokonwersji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PT: poziom przeciwciał anti-PT – %VRR;</li> <li>• FHA: poziom przeciwciał anti-FHA – %VRR;</li> <li>• FIM: poziom przeciwciał anti-FIM – %VRR;</li> <li>• pertaktyna: poziom przeciwciał anti-pertaktyna – %VRR.</li> </ul> <p>Średnie geometryczne miana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPV,</li> </ul> <p>Średnie geometryczne stężenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D,</li> <li>• T,</li> <li>• PT,</li> <li>• FHA,</li> <li>• HB,</li> <li>• PRP-T.</li> </ul>
Li 2011	Wskaźniki seroprotekcji:



Badanie	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• D: poziom przeciwciał anti-D <math>&gt;0,01</math> IU/mL, <math>&gt;0,1</math> IU/mL;</li> <li>• T: poziom przeciwciał anti-T <math>&gt;0,01</math> IU/mL, <math>&gt;0,1</math> IU/mL;</li> <li>• IPV: poziom przeciwciał anti-polio 1, 2 i 3 <math>\geq 8</math> (1/dil);</li> <li>• PRP: poziom przeciwciał anti-PRP <math>\geq 0,15</math> <math>\mu</math>g/mL, <math>\geq 1</math> <math>\mu</math>g/mL.</li> </ul> <p>Wskaźniki serokonwersji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PT: poziom przeciwciał anti-PT – 4-krotny wzrost;</li> <li>• FHA: poziom przeciwciał anti-FHA – 4-krotny wzrost;</li> </ul> <p>Średnie geometryczne miana:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• IPV,</li> </ul> <p>Średnie geometryczne stężenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• D,</li> <li>• T,</li> <li>• PT,</li> <li>• FHA,</li> <li>• HB,</li> <li>• PRP-T.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odczyny w miejscu podania (dowolne, ciężkie),</li> <li>• reakcje ogólnoustrojowe (dowolne, ciężkie).</li> </ul>
Nolan 2001	<p>Wskaźniki seroprotekcji (po 7 i 19 miesiącach):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HB: poziom przeciwciał anti-HB <math>\geq 10</math> mIU/mL;</li> <li>• PRP-T: poziom przeciwciał anti-PRP-T <math>\geq 0,15</math> <math>\mu</math>g/mL, <math>\geq 1</math> <math>\mu</math>g/mL.</li> </ul> <p>Średnie geometryczne stężenia (po 7 i 19 miesiącach):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• HB,</li> <li>• PRP-T.</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaczerwienienie <math>&gt;25</math> mm,</li> <li>• obrzęk <math>&lt;25</math> mm,</li> <li>• nadwrażliwość,</li> <li>• gorączka <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math>,</li> <li>• gorączka <math>\geq 39^{\circ}\text{C}</math>,</li> <li>• nadmierne grymaszenie.</li> </ul>

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); GMC – średnia geometryczna stężenia przeciwciał; GMT – średnia geometryczna miana przeciwciał; mIU/mL – jednostka arbitralna: jednostka mili Merck /mL; SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*); DTaP – błonica, tężec i bezkomórkowa postać krztuśca; IPV – wirus polio; HB – wirusowe zapalenie wątroby typu B; PRP-T – koniugat Hib; Hib – *Haemophilus influenzae*; PT – toksyna krztuśca; FHA – hemaglutynina nitkowata; D – błonica, T – tężec; HBsAg – białko powierzchniowe HB; aP – bezkomórkowa postać krztuśca; FIM – pałeczka krztuśca (*Bordetella pertussis fimbriae*);

## 24.6 Randomizacja i zaślepienie badań

W Tab. 118 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia sześciu badań RCT włączonych do niniejszego przeglądu.

**Tab. 118. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań.**

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
Ceyhan 2017	Randomizacja metodą permutacji bloku.	Brak zaślepienia, badanie otwarte.
Kim 2017	Randomizacja zgodnie z listą dostarczoną przez sponsora badania.	Brak zaślepienia, badanie otwarte.
Tregnaghi 2011/ Tregnaghi 2012	Badacz przypisywał numer randomizacyjny dla każdego kolejnego pacjenta chronologicznie według listy randomizacji.	Brak zaślepienia, badanie otwarte.
Chatterjee 2012	Randomizacja komputerowa.	Brak zaślepienia, badanie otwarte.
Guerra 2009	Randomizacja blokowa wykorzystująca generowany komputerowo plan przydziału.	Brak zaślepienia, badanie otwarte.
Li 2011	Brak informacji o randomizacji.	Brak zaślepienia, badanie otwarte.

## 24.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 119 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badań RCT włączonych do niniejszego przeglądu.

**Tab. 119. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.**

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
Ceyhan 2017	Odpowiedź przeciwko HB, na podstawie wskaźnika seroprotekcji 10 mIU/mL szczepionki 6w1 jest nie gorsza ( <i>non-inferiority</i> ) w porównaniu do szczepionki Infanrix hexa <sup>®</sup> ocenianego miesiąc po szczepieniu pierwotnym.	Analiza w populacji <i>per-protocol</i> (PP).
Kim 2017	Immunogenność szczepionki Hexacima <sup>®</sup> jest nie gorsza ( <i>non-inferiority</i> ) w porównaniu ze szczepionką Pentaxim <sup>®</sup> .	Analiza w populacji <i>per-protocol</i> .
Macias 2012	Częstość zdarzeń gorączki w ciągu 7 dni od dowolnego podania interwencji była niewyższa niż w przypadku podania komparatora.	Analiza <i>intent-to-treat</i> (ITT) uwzględniła wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę szczepienia.
Tregnaghi 2011/ Tregnaghi 2012	Immunogenność szczepionki Hexacima <sup>®</sup> jest nie gorsza ( <i>non-inferiority</i> ) w porównaniu ze szczepionką Pentaxim <sup>®</sup> .	Analiza <i>intent-to-treat</i> (ITT) uwzględniła wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę szczepienia. analiza PP uwzględniła pacjentów ITT, którzy otrzymali 3 dawki szczepienia pierwotnego bez odstępstw od protokołu. Analiza bezpieczeństwa uwzględniła wszystkich pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę szczepienia.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
Chatterjee 2012	Immunogenność szczepionki pięcioskładnikowej jest nie gorsza ( <i>non-inferiority</i> ) w porównaniu ze szczepionką DTaP.	Pierwszorzędowa analiza immunogenności została przeprowadzona w oparciu o populację <i>per-protocol</i> , definiowaną jako pacjenci, którzy przyjęli wszystkie dawki szczepień definiowane w badaniu, mieli pobrane próbki krwi w predefiniowanym czasie oraz mieli wyniki testu serologicznego dla przynajmniej jednego przeciwciała.
Guerra 2009	Immunogenność szczepionki pięcioskładnikowej jest nie gorsza ( <i>non-inferiority</i> ) w porównaniu ze szczepionką DtaP.	Pierwszorzędowa analiza immunogenności została przeprowadzona w oparciu o populację <i>per-protocol</i> , definiowaną jako pacjenci, którzy przyjęli wszystkie dawki szczepień definiowane w badaniu, mieli pobrane próbki krwi w predefiniowanym czasie oraz mieli wyniki testu serologicznego dla przynajmniej jednego przeciwciała.
Li 2011	Immunogenność i bezpieczeństwo szczepionki pięcioskładnikowej są nie gorsze ( <i>non-inferiority</i> ) w porównaniu ze szczepionką DtaP.	Brak informacji o typie analizy.
Nolan 2001	Brak informacji.	Brak informacji.

CI – przedział ufności; ITT – populacja pacjentów, u których przeprowadzono randomizację (ang. *intention to treat*); PP – zgodnie z protokołem; SD – odchylenie standardowe.

## 24.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

We włączonych badaniach nie podawano sposobu postępowania z danymi utraconymi.

## Spis rysunków

Rys. 1. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla interwencji (diagram PRISMA).....	17
Rys. 2. Selekcja badań pierwotnych dla komparatora włączonych do wstępnego przeglądu systematycznego (diagram PRISMA).....	27
Rys. 3. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej. ....	34
Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – opracowania wtórne (diagram PRISMA).....	37
Rys. 5. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla interwencji – badania pierwotne (diagram PRISMA).....	45
Rys. 6. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatora – badania pierwotne (diagram PRISMA).....	55
Rys. 7. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla porównania szczepionek z pełnokomórkowym i bezkomórkowym komponentem krztuśca – opracowania wtórne (diagram PRISMA).....	63
Rys. 8. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla porównania DTaP vs DTwP – badania pierwotne (diagram PRISMA).....	69
Rys. 9. Wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,01 IU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.....	83
Rys. 10. Wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,01 IU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.....	83
Rys. 11. Wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,1 IU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.....	84
Rys. 12. Wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,1 IU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.....	85
Rys. 13. Wskaźnik seroprotekcji anty-T >0,1 IU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.....	86
Rys. 14. Wskaźnik seroprotekcji anty-T >0,1 IU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.....	86
Rys. 15. Wskaźnik seroprotekcji anty-T >1 IU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.....	87
Rys. 16. Wskaźnik seroprotekcji anty-T >1 IU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.....	87
Rys. 17. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq$ 0,15 $\mu$ g/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans.....	88
Rys. 18. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq$ 0,15 $\mu$ g/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.....	89

Rys. 19. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans. ....	90
Rys. 20. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka. ....	90
Rys. 21. Wskaźnik seroprotekcji anty-HBs $\geq 10 \text{ mIU/mL}$ (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans. ....	91
Rys. 22. Wskaźnik seroprotekcji anty-HBs $\geq 10 \text{ mIU/mL}$ (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa, różnica ryzyka. ....	91
Rys. 23. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 1 $\geq 8 \text{ 1/dil}$ (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans. ....	92
Rys. 24. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 1 $\geq 8 \text{ 1/dil}$ (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka. ....	92
Rys. 25. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 2 $\geq 8 \text{ 1/dil}$ (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans. ....	93
Rys. 26. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 2 $\geq 8 \text{ 1/dil}$ (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka. ....	94
Rys. 27. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3 $\geq 8 \text{ 1/dil}$ (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans. ....	95
Rys. 28. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3 $\geq 8 \text{ 1/dil}$ (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka. ....	95
Rys. 29. Wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans. ....	96
Rys. 30. Wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka. ....	96
Rys. 31. Wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans. ....	97
Rys. 32. Wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka. ....	97
Rys. 33. Reakcja ogólnoustrojowa – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans. ....	112
Rys. 34. Reakcja ogólnoustrojowa – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.....	113

Rys. 35. Ciężkie reakcje ogólnoustrojowe – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans. ....	113
Rys. 36. Ciężkie reakcje ogólnoustrojowe – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.....	114
Rys. 37. Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans. ....	114
Rys. 38. Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.....	115
Rys. 39. Reakcje w miejscu podania – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans. ....	115
Rys. 40. Reakcje w miejscu podania – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.....	116
Rys. 41. Dowolne ciężkie zdarzenie niepożądane – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, iloraz szans. ....	116
Rys. 42. Dowolne ciężkie zdarzenie niepożądane – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza, różnica ryzyka.....	117

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS. ....	13
Tab. 2. Skrócona charakterystyka odnalezionych badań. ....	19
Tab. 3. Skrócona charakterystyka odnalezionych badań. ....	28
Tab. 4. Dostępne dane – analiza. ....	30
Tab. 5. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu. ....	38
Tab. 6. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2. ....	39
Tab. 7. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukiwania: 9.03.2020 r. ....	45
Tab. 8. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukiwania: 9.03.2020 r. ....	46
Tab. 9. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy. ....	48
Tab. 10. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla interwencji. ....	50
Tab. 11. Ocena jakości badania bez randomizacji dla interwencji za pomocą kwestionariusza NOS. ....	51
Tab. 12. Skrócona charakterystyka badań włączonych do przeglądu dla komparatora. ....	56
Tab. 13. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla komparatora. ....	58
Tab. 14. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu. ....	64
Tab. 15. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2. ....	66
Tab. 16. Wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji. ....	75
Tab. 17. Wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,01 IU/mL – Hexacima <sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie. ....	76
Tab. 18. Wskaźnik seroprotekcji anty-D >0,1 IU/mL – Hexacima <sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie. ....	76
Tab. 19. Wskaźnik seroprotekcji anty-T >0,1 IU/mL – Hexacima <sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie. ....	76
Tab. 20. Wskaźnik seroprotekcji anty-T >1 IU/mL – Hexacima <sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie. ....	77
Tab. 21. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T ≥0,15 µg/mL – Hexacima <sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie. ....	77
Tab. 22. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T ≥1 µg/mL – Hexacima <sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie. ....	78
Tab. 23. Wskaźnik seroprotekcji anty-HBs ≥10 mIU/mL – Hexacima <sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie. ....	78
Tab. 24. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 1 ≥8 1/dil – Hexacima <sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie. ....	78

Tab. 25. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 2 $\geq 8$ 1/dil – Hexacima <sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.....	79
Tab. 26. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3 $\geq 8$ 1/dil – Hexacima <sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.....	79
Tab. 27. Wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost – Hexacima <sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.....	79
Tab. 28. Wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost – Hexacima <sup>®</sup> vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.....	80
Tab. 29. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq 0,15$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ – szczepionka sześcioskładnikowa vs DTaP + IPV + Hib + HB.....	80
Tab. 30. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq 0,1$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ – szczepionka sześcioskładnikowa vs DTaP + IPV + Hib + HB.....	81
Tab. 31. Wartości GMC dla przeciwciała anty-PRP, na różnych etapach szczepień – szczepionka sześcioskładnikowa vs DTaP + IPV + Hib + HB.....	82
Tab. 32. Wskaźnik seroprotekcji anty-D $> 0,01$ IU/mL – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.....	82
Tab. 33. Wskaźnik seroprotekcji anty-D $> 0,1$ IU/mL – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.....	84
Tab. 34. Wskaźnik seroprotekcji anty-T $> 0,1$ IU/mL – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.....	85
Tab. 35. Wskaźnik seroprotekcji anty- T $> 1$ IU/mL – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.....	86
Tab. 36. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq 0,15$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.....	88
Tab. 37. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq 1$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.....	89
Tab. 38. Wskaźnik seroprotekcji anty-HBs $\geq 10$ mIU/mL (miesiąc po szczepieniu pierwotnym) – Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.....	90
Tab. 39. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 1 $\geq 8$ 1/dil– Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.....	91
Tab. 40. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 2 $\geq 8$ 1/dil– Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.....	93
Tab. 41. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3 $\geq 8$ 1/dil– Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.....	94
Tab. 42. Wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost– Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.....	95
Tab. 43. Wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost– Hexacima <sup>®</sup> vs szczepionka pięcioskładnikowa + pojedyncza.....	97
Tab. 44. Wartości GMC/GMT dla poszczególnych składników szczepionek, na różnych etapach szczepień.....	99
Tab. 45. Wyniki skuteczności z opracowania Zhang 2014.....	104
Tab. 46. Wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji miesiąc po szczepieniu pierwotnym dwoma lub trzema dawkami szczepienia Hexacima <sup>®</sup> .....	105



Tab. 47. Wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji miesiąc po dawce uzupełniającej szczepienia Hexacima®.....	106
Tab. 48. Wskaźniki seroprotekcji w wieku 4-5 lat po podaniu szczepienia Hexacima®.....	108
Tab. 49. Reakcje w miejscu podania – Hexacima® vs DTaP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.....	109
Tab. 50. Reakcje w miejscu podania – Hexacima® vs DTwP + IPV + Hib + HB, porównanie pośrednie.....	110
Tab. 51. Zgon z dowolnej przyczyny (w ciągu 30 dni od szczepienia) – szczepionka sześciokładnikowa vs szczepionka trzyskładnikowa.....	110
Tab. 52. Zgon z niespecyficznego przyczyny (w ciągu 30 dni od szczepienia) – szczepionka sześciokładnikowa vs szczepionka trzyskładnikowa.....	111
Tab. 53. Dowolne zdarzenia niepożądane – Hexacima® vs szczepionka pięciokładnikowa + pojedyncza.....	111
Tab. 54. Reakcje ogólnoustrojowe – Hexacima® vs szczepionka pięciokładnikowa + pojedyncza.....	112
Tab. 55. Ciężkie reakcje ogólnoustrojowe – Hexacima® vs szczepionka pięciokładnikowa + pojedyncza.....	113
Tab. 56. Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane – Hexacima® vs szczepionka pięciokładnikowa + pojedyncza.....	114
Tab. 57. Reakcje w miejscu podania – Hexacima® vs szczepionka pięciokładnikowa + pojedyncza.....	115
Tab. 58. Dowolne ciężkie zdarzenia niepożądane – Hexacima® vs szczepionka pięciokładnikowa + pojedyncza.....	116
Tab. 59. Ostry odczyn poszczepienny – Hexacima® vs szczepionka pięciokładnikowa + pojedyncza.....	117
Tab. 60. Działania niepożądane z badań klinicznych oraz zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu.....	119
Tab. 61. Wyniki metaanaliz z badania Patterson 2018.....	125
Tab. 62. Wyniki bezpieczeństwa z opracowania Zhang 2014.....	126
Tab. 63. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności szczepionki Hexacima®.....	131
Tab. 64. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa szczepionki Hexacima.....	135
Tab. 65. Wskaźnik seroprotekcji anty-D $\geq 0,01$ IU/mL – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięciokładnikowa.....	139
Tab. 66. Wskaźnik seroprotekcji anty-D $\geq 0,1$ IU/mL – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięciokładnikowa.....	140
Tab. 67. Wskaźnik seroprotekcji anty-T $\geq 0,1$ IU/mL – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięciokładnikowa.....	140
Tab. 68. Wskaźnik seroprotekcji anty-T $\geq 1$ IU/mL – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięciokładnikowa.....	141
Tab. 69. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq 0,15$ $\mu$ g/mL – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięciokładnikowa.....	141

Tab. 70. Wskaźnik seroprotekcji anty-PRP-T $\geq 1,0$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa. ....	142
Tab. 71. Wskaźnik seroprotekcji anty-HBs $\geq 10$ mIU/mL – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa. ....	143
Tab. 72. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 1 $\geq 8$ 1/dil – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa. ....	143
Tab. 73. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 2 $\geq 8$ 1/dil – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa. ....	144
Tab. 74. Wskaźnik seroprotekcji anty-polio typ 3 $\geq 8$ 1/dil – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa. ....	144
Tab. 75. Wskaźnik serokonwersji anty-PT 4-krotny wzrost – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa. ....	145
Tab. 76. Wskaźnik serokonwersji anty-FHA 4-krotny wzrost – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa. ....	146
Tab. 77. Reakcje w miejscu podania – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa. ....	147
Tab. 78. Ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa. ....	147
Tab. 79. Dowolne ciężkie zdarzenie niepożądane – szczepionka trzyskładnikowa vs szczepionka pięcioskładnikowa. ....	147
Tab. 80. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – przegląd badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 02.09.2019 r. ....	148
Tab. 81. Strategia przeszukiwania bazy PubMed – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – data ostatniego przeszukiwania: 09.09.2019 r. ....	148
Tab. 82. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 05.03.2020 r. ....	149
Tab. 83. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 05.03.2020 r. ....	149
Tab. 84. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 05.03.2020 r. ....	150
Tab. 85. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – data ostatniego przeszukiwania: 09.03.2020 r. ....	150
Tab. 86. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – data ostatniego przeszukiwania: 09.03.2020 r. ....	151
Tab. 87. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla komparatora – data ostatniego przeszukiwania: 09.03.2020 r. ....	153
Tab. 88. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd badań wtórnych DTaP vs DTwP – data ostatniego przeszukiwania: 10.03.2020 r. ....	154
Tab. 89. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd badań wtórnych DTaP vs DTwP – data ostatniego przeszukiwania: 10.03.2020 r. ....	154

Tab. 90. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd badań wtórnych DTaP vs DTwP – data ostatniego przeszukiwania: 10.03.2020 r.....	155
Tab. 91. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd badań pierwotnych DTaP vs DTwP – data ostatniego przeszukiwania: 10.03.2020 r.....	156
Tab. 92. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) – przegląd badań pierwotnych DTaP vs DTwP – data ostatniego przeszukiwania: 10.03.2020 r.....	156
Tab. 93. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych DTaP vs DTwP – data ostatniego przeszukiwania: 10.03.2020 r.....	156
Tab. 94. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do przeglądu wstępnego.....	157
Tab. 95. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatora włączonych do przeglądu wstępnego.....	162
Tab. 96. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania. ....	162
Tab. 97. Zestawienie badań pierwotnych dla interwencji włączonych do opracowania. ..	163
Tab. 98. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatora włączonych do opracowania. .	164
Tab. 99. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatora włączonych do opracowania. .	165
Tab. 100. Publikacje wykluczone z przeglądu wstępnego dla interwencji. ....	166
Tab. 101. Publikacje wykluczone z przeglądu wstępnego dla komparatora. ....	167
Tab. 102. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji. ....	168
Tab. 103. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji. ....	169
Tab. 104. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatora.....	174
Tab. 105. Publikacje wykluczone z przeglądu badań wtórnych dla porównania DTaP vs DTwP.....	175
Tab. 106. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla porównania DTaP vs DTwP. ....	176
Tab. 107. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg wytycznych AOTMiT.....	177
Tab. 108. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych do analizy głównej wg AMSTAR. ....	185
Tab. 109. Ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do porównania DTaP vs DTwP wg AMSTAR.....	186
Tab. 110. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	192
Tab. 111. Charakterystyka początkowa uczestników w badaniach Kim 2017 i Tregnaghi 2011.....	195
Tab. 112. Charakterystyka początkowa uczestników w badaniu Duszyński 2019. ....	195
Tab. 113. Charakterystyka początkowa uczestników w badaniu Guerra 2009. ....	195
Tab. 114. Charakterystyka początkowa uczestników w badaniu Li 2011.....	196
Tab. 115. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.....	196
Tab. 116. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania. ....	203

Tab. 117. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach (wraz z definicjami o ile były dostępne).....	205
Tab. 118. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań. ....	209
Tab. 119. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań. ....	209

# Bibliografia

- Altman 1998** Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal*. 1998;317(7168):1309-1312.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0. 2016 r.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50:683-91.
- ChPL DTP** Rejestr Produktów Leczniczych. [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=20003-c](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=20003-c), ostatni dostęp: 13.02.2020 r.
- ChPL HB Polypham** Rejestr Produktów Leczniczych. [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=20003-c](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=20003-c), ostatni dostęp: 13.02.2020 r.
- ChPL Hexacima** Charakterystyka Produktu Leczniczego Hexacima. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/220exacima-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/220exacima-epar-product-information_pl.pdf), ostatni dostęp: 07.10.2019 r.
- ChPL Hib Sanofi** Rejestr Produktów Leczniczych. [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=22440-c](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=22440-c), ostatni dostęp: 13.02.2020 r.
- ChPL IPV Sanofi** Rejestr Produktów Leczniczych. [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=19662-c](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=19662-c), ostatni dostęp: 13.02.2020 r.
- ChPL Pentaxim** Rejestr Produktów Leczniczych. [pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=19271-c](http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/Pobieranie.ashx?type=19271-c), ostatni dostęp: 13.02.2020 r.
- Cochrane Collaboration** Higgins J. P. T., Green S. (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 10.01.2020 r.
- Cochrane Handbook** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Part 2: General methods for Cochrane reviews. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 10.01.2020 r.
- DrugLib** DrugLib. <http://www.druglib.com/>, ostatni dostęp: 10.01.2020 r.
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków, <https://bi.ema.europa.eu/analyticsSOAP/saw.dll?PortalPages>; ostatni dostęp: 09.01.2020 r.
- Lloyd 2015** Lloyd AJ, Nafees B, Ziani E, Nicolas L, Fordham BA, Soubeyrand B, Bornhöft C. What are the preferences of health care professionals in Germany regarding fully liquid, ready-to-use hexavalent pediatric vaccine versus hexavalent pediatric vaccine that needs reconstitution? *Patient Preference Adherence*. 2015 Oct 27;9:1517-24.
- MedWatch** Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>, ostatni dostęp: 10.01.2020 r.
- O'Connor 2019** O'Connor D, Png E, Khor CC, Snape MD, Hill AVS, van der Klis F, Hoggart C, Levin M, Hibberd ML, Pollard AJ. Common Genetic Variations Associated with the Persistence of Immunity following Childhood Immunization. *Cell Rep*. 2019 Jun 11;27(11):3241-3253.e4.
- Plotkin 2015** Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, Edwards OK. *Plotkin's Vaccines*. 7<sup>th</sup> Edition, 2015. s. 727.

- Skala NOS** Newcastle Ottawa Quality Assessment Scale. Cohort Studies. <https://www.google.pl/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&ved=0ahUKEwi8mNq9k7LZA-hUSKuwKHRsBBLOQFgg-MAI&url=http%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2Fbooks%2FNBK99082%2Fbin%2Fappb-fm4.pdf&usg=AOwaw3Sjbyoz3N0s9f9gezPP0Zt>, ostatni dostęp: 19.02.2018 r.
- Uppsala Monitoring Centre** World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. <https://www.who-umc.org/>, ostatni dostęp: 10.01.2020 r.
- Susarla 2019** Susarla SK, Gupta M, Mantan M, Dhongade R, Bhave S, Das RK, Ray RK, Ramesh Babu T, Ravi MD, Krishnamurthy B, James S, Sandhya G, Satish M, Sahoo DP. Immunogenicity and safety of a liquid Pentavalent (DTwP-Hb-Hib) combination vaccine manufactured by Human Biologicals Institute in 6-8 weeks old healthy infants: A phase III, randomized, single blind, non-inferiority study. *Vaccine*. 2019 Aug 23;37(36):5452-5459.
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa. <http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczenstwa-0>, ostatni dostęp: 09.01.2020 r.
- WHO 2016** World Health Organization. Guidelines on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations. Revision of WHO TRS 924, Annex 1. 2016.