

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Wysokoskojarzona szczepionka Infanrix[®]-IPV/Hib
w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca,
poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez
Haemophilus influenzae typ b u dzieci do
36. miesiąca życia –
analiza efektywności klinicznej**



© [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Raport wykonano na zlecenie firmy *GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA	7
2. INDEKS SKRÓTÓW I SŁOWNICZEK POJĘĆ	8
3. STRESZCZENIE	11
4. METODYKA	20
4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	20
4.2. Pytanie kliniczne	21
4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu	22
4.4. Metody identyfikacji badań.....	23
4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	23
4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	25
4.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	27
4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	28
4.6. Ocena jakości danych	28
4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna	28
4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna	30
5. WYSOKOSKOJARZONA SZCZEPIONKA INFANRIX®-IPV/HIB W PROFILAKTYCE BŁONICY, TĘŻCA, KRZTUŚCA, POLIOMYELITIS ORAZ ZAKAŻEŃ WYWOŁYWANYCH PRZEZ <i>HAEMOPHILUS INFLUENZAE</i> TYPU B U DZIECI DO 36. MIESIĄCA ŻYCIA – ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ 31	
5.1. Wysokoskojarzona szczepionka Infanrix®-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywoływanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b u dzieci do 36 miesiąca życia – systematyczny przegląd badań	32
5.1.1. Immunogenność	32
5.1.2. Bezpieczeństwo	33
5.2. Wysokoskojarzona szczepionka Pentaxim®/Pentavac® w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywoływanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b u dzieci do 36 miesiąca życia – systematyczny przegląd badań	33
5.2.1. Immunogenność	34
5.2.2. Bezpieczeństwo	34
5.3. Wysokoskojarzona szczepionka Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywoływanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b u dzieci do 36 miesiąca życia – systematyczny przegląd badań	35
5.3.1.1. Immunogenność	36
5.3.1.2. Bezpieczeństwo	37
5.4. Wysokoskojarzona szczepionka Infanrix®-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywoływanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b stosowana w koadministracji z innymi szczepionkami (WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom	

oraz rotawirusom i WZW typu B) u dzieci do 36 miesiąca życia – systematyczny przegląd badań	38
5.4.1.1. Immunogenność	38
5.4.1.2. Bezpieczeństwo	39
5.5. Wysokoskojarzona szczepionka Pentaxim®/Pentavac® w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b u dzieci do 36 miesiąca życia – systematyczny przegląd badań	39
5.5.1.1. Immunogenność	40
5.5.1.2. Bezpieczeństwo	40
6. DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	41
6.1. Cel	41
6.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres oceny	41
6.3. Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie niepożądanych odczynów poszczepiennych	42
6.4. Niepożądane odczyny poszczepienne zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa	44
6.5. PSUR (<i>Periodic Safety Update Report</i>)	44
6.6. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania Infanrix®-IPV/Hib w oparciu o odnalezione badania niespełniające kryteriów włączenia do części głównej przeglądu systematycznego	44
7. WNIOSKI.....	47
7.1. Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa.....	49
8. OGRANICZENIA	51
9. DYSKUSJA	53
9.1. Wyszukiwanie	53
9.2. Wybór komparatora.....	54
9.3. Wiarygodność zewnętrzna.....	56
9.4. Wiarygodność wewnętrzna	57
9.5. Dyskusja z przeglądami.....	59
9.6. Skuteczność szczepionek DTPa w zapobieganiu zachorowaniom na krztusiec.....	59
9.7. Skuteczność szczepionek z grupy Infanrix w zakresie zapobiegania zakażeniom wywołanym przez <i>Haemophilus influenzae</i> typ b	61
10. ZAŁĄCZNIKI	63
10.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych	63
10.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych	64
10.3. Diagram wyszukiwania publikacji.....	67
10.4. Formularze ekstrakcji danych.....	68
11. PIŚMIENNICTWO	72
11.1. Metodyka	72

11.2.	Publikacje włączone do analizy głównej	72
11.3.	Dodatkowa ocena bezpieczeństwa.....	76
11.4.	Dyskusja, wnioski, ograniczenia	77
11.5.	Publikacje wyłączone z analizy	79
12.	SPIS TABEL	101
13.	SPIS WYKRESÓW	102

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
██████████	Starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none"> Opracowanie strategii wyszukiwania Selekcja badań do analizy Przeszukiwanie baz danych Metodyka Analiza wyników Dodatkowa ocena bezpieczeństwa Dyskusja i ograniczenia
██████████	Starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none"> Opracowanie strategii wyszukiwania Selekcja badań do analizy Przeszukiwanie baz danych Metodyka Analiza wyników Dodatkowa ocena bezpieczeństwa Dyskusja i ograniczenia
██████████	Starszy specjalista ds. farmakoekonomiki	<ul style="list-style-type: none"> Opracowanie strategii wyszukiwania Selekcja badań do analizy Przeszukiwanie baz danych Metodyka Analiza wyników Dodatkowa ocena bezpieczeństwa Dyskusja i ograniczenia
██████████	Konsultant	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej
██████████	Ekspert	<ul style="list-style-type: none"> Współtworzenie koncepcji merytorycznej

Ekspert kliniczny: konsultacje w ramach analizy

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
██████████	Ekspert medyczny	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Wsparcie merytoryczne, potwierdzenie wyboru komparatora

Data zakończenia analizy: lipiec 2013 r.

Dane kontaktowe:

██████████
 ██████████
 ██████████

2. INDEKS SKRÓTÓW I SŁOWNICZEK POJĘĆ

Anty-HBs	przeciwciała skierowane przeciwko antygenowi powierzchniowemu wirusa zapalenia wątroby typu B
Anty-FHA	przeciwciała przeciwko hemaglutynie włókienkowej
Anty-PRN	przeciwciała przeciwko pertaktynie
Anty-PRP	przeciwciała przeciwko fosforanowi polirybozylorybitolu zawartego w otoczce polisacharydowej <i>Haemophilus Influenzae typ b</i>
Anty-PT	przeciwciała przeciwko toksynie krztuścowej
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
bd	brak danych
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DTPa	skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa)
DTPa-HBV-IPV/Hib	skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa), WZW typu B, <i>poliomyelitis</i> (inaktywowana) oraz zakażeniom <i>Haemophilus influenzae typ b</i> (skoniugowana), nazwa handlowa: Infanrix hexa®, ██████████
DTPa-IPV/Hib	skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa), <i>poliomyelitis</i> (inaktywowana) oraz zakażeniom <i>Haemophilus influenzae typ b</i> (skoniugowana), nazwa handlowa: Infanrix®-IPV/Hib
DTPa-IPV//PRP~T	skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (bezkomórkowa), WZW typu B, <i>poliomyelitis</i> oraz zakażeniom <i>Haemophilus influenzae typ b</i> (skoniugowana), nazwa handlowa: Pentaxim®, Pentavac®
DTPw	skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi (pełnokomórkowa)
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (<i>Evidence Based Medicine</i>)
EL.U/ml/ EU/ml	(ang. <i>ELISA units/mililiter</i>)
FHA	hemaglutynina włókienkowa
GMC	średnia geometryczna stężenia przeciwciał (ang. <i>geometric mean antibody concentration</i>)
GMT	średnia geometryczna miana przeciwciał (ang. <i>geometric mean titer</i>)
HAV	wirus zapalenia wątroby typu A
antygen HBs, HBsAg	antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B
HBV	wirus zapalenia wątroby typu B

Hib	<i>Haemophilus influenzae typ b</i>
Hib-MenC-TT	szczepionka o nazwie handlowej <i>Menitorix</i> (oczyszczony polisacharyd <i>Neisseria meningitides</i> z grupy C związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem oraz polisacharyd <i>Haemophilus typ b</i> - fosforan poliribozorybitolu związany z toksoidem tężcowym)
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i>)
HRV	rotawirus (ang. <i>human rotavirus</i>)
IPV	inaktywowana szczepionka przeciw polio (ang. <i>inactivated polio vaccine</i>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
IU/ml	jednostki międzynarodowe/mililitr (ang. <i>international units/mililiter</i>)
JADAD	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
MenC-CRM	szczepionka o nazwie handlowej <i>Meningitec</i> (oczyszczony polisacharyd <i>Neisseria meningitides</i> z grupy C sprzężony z białkiem <i>Corynebacterium diphtheriae</i> – CRM)
MenC-TT	szczepionka o nazwie handlowej <i>NeisVac-C</i> (oczyszczony polisacharyd <i>Neisseria meningitides</i> z grupy C skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem)
mg	miligram
ml	mililitr
MMR	szczepionka przeciw odrze, śwince i różyczce
msc	miesiąc
N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NNH	(ang. <i>number needed to harm</i>) Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie.
NNT	(ang. <i>number needed to treat</i>) Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie.
NOP	niepożądane odczyny poszczepienne
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PCV7	siedmiowalentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom
PCV13	trzynastowalentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom
PhiD-CV	dziesięciowalentna szczepionka przeciwko pneumokokom skoniugowana z białkiem D bezotczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i>

PL	placebo
PRN	pertaktyna
PRP	polisacharyd otoczkowy (fosforan polirybozorybitolu), składnik szczepionki chroniący przez zakażeniem Hib
PRP-T	skoniugowana szczepionka przeciwko Hib, zawierająca PRP skoniugowany z toksoidem tężcowym
PRV	pięciovalentna szczepionka przeciwko rotawirusom (ang. <i>pentavalent rotavirus vaccine</i>), nazwa handlowa: <i>RotaTeq</i> ®
pts	pacjenci
OPV	żywa, doustna szczepionka przeciw polio (ang. <i>oral polio vaccine</i>)
RB	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i>)
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>risk ratio</i>)
ww.	wyżej wymienione
WZW typu A	wirusowe zapalenie wątroby typu A
WZW typu B	wirusowe zapalenie wątroby typu B

Słowniczek pojęć

immunogenność (skuteczność immunologiczna)	zdolność szczepionki do indukowania produkcji określonych przeciwciał w organizmie
skuteczność kliniczna	redukcja ryzyka zachorowania ($1 - RR$) w długim okresie czasu po zastosowanej immunizacji w porównaniu do populacji nieszczepionej.

3. STRESZCZENIE

Cel analizy

Celem niniejszego dokumentu jest ocena immunogenności i bezpieczeństwa stosowania wysokoskojarzonej szczepionki Infanrix®-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b w porównaniu do szczepionek

stosowanych w ramach aktualnie obowiązującego programu szczepień (PSO) oraz wysokoskojarzonej szczepionki Pentaxim®/Pentavac®.

Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.

Metodyka

Ocenę immunogenności i bezpieczeństwa stosowania analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne *Cochrane Collaboration (Cochrane Reviewer's Handbook)* oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (evidence based medicine).

Ze względu na fakt, iż w trakcie systematycznego wyszukiwania nie zidentyfikowano badań umożliwiających przeprowadzenie porównania szczepionki Infanrix®-IPV/Hib ze szczepionkami stosowanymi w ramach PSO lub ze szczepionką Pentaxim®/Pentavac® zdecydowano o przygotowaniu przeglądów systematycznych dla dwóch

wysokoskojarzonych szczepionek: Infanrix®-IPV/Hib i Pentaxim®/Pentavac®. Dodatkowo celem przedstawienia danych dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa stosowania analizowanych interwencji przygotowano przeglądy systematyczne dotyczące stosowania szczepionek; Infanrix®-IPV/Hib oraz Pentaxim®/Pentavac® w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B oraz szczepionki Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji z innymi szczepionkami (przeciw WZW typu A, rotawirusom i pneumokokom oraz pneumokokom i WZW typu B), które mogą być stosowane u dzieci do 36. miesiąca życia.. Analogicznych badań nie odnaleziono dla szczepionki Pentaxim®/Pentavac®.

Wysokoskojarzona szczepionka Infanrix®-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia – systematyczny przegląd badań

W procesie wyszukiwania odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne (*Dagan 1997, Halperin 1999, Lin 2003, Schmitt 2003*), jedno badanie obserwacyjne (*Whelan 2012*) oraz jedną publikację przedstawiającą wyniki dwóch badań typu *single-arm* (*Dagan 2001*), które spełniały kryteria włączenia do przeglądu systematycznego Infanrix®-IPV/Hib. Analizowana szczepionka podawana była dzieciom w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego (w dwóch badaniach przedstawiono wyniki dla okresu szczepienia uzupełniającego:

Halperin 1999, Whelan 2012. Włączone badania nieznacznie różniły się schematem szczepienia. Okres obserwacji wynosił 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki szczepienia.

Wskaźniki seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie (w przypadku krztuśca) w odniesieniu do wszystkich analizowanych antygenów były wysokie zarówno po szczepieniu pierwotnym, jak również po szczepieniu uzupełniającym. W badaniu *Lin 2003* odpowiedź na szczepienie w zakresie krztuśca uzyskano u wszystkich szczepionych dzieci po szczepieniu

pierwotnym. W przypadku pozostałych badań odsetek odpowiedzi wynosił: 77% - 100%, w zależności od rodzaju antygeny krztuśca. Po szczepieniu uzupełniającym odpowiedź na szczepienie (w zakresie każdego z antygenów krztuśca) uzyskano u wszystkich szczepionych dzieci (*Whelan 2012*). Stężenie przeciwciał anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$ (zapewniające długoterminową ochronę wobec Hib) odnotowano u 66,3% (*Halperin 1999*) - 93,3% (*Lin 2003*) dzieci po szczepieniu pierwotnym oraz u 100% (*Halperin 1999*) dzieci, które przyjęły szczepienie uzupełniające.

Wysokie wskaźniki seroprotekcji uzyskano również w odniesieniu do pozostałych analizowanych antygenów: błonicy w zakresie 97% (*Schmitt 2003*) - 100% (*Halperin 1999*, *Lin 2003*), tężca 99% (*Dagan 1997*) - 100% (*Halperin 1999*, *Lin 2003*) oraz polio (typ I, II, III) 96,4% (*Lin 2003*) - 100% (*Dagan 1997*, *Schmitt 2002*, *Lin 2003*) po fazie szczepienia pierwotnego. Po szczepieniu uzupełniającym uzyskano seroprotekcję w odniesieniu do antygenów błonicy i tężca u wszystkich szczepionych dzieci (*Halperin 1999*).

Analiza wyników dotyczących bezpieczeństwa wykazała nieznaczny spadek częstości występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem, miejscowych oraz uogólnionych wraz z kolejnymi

dawkami szczepień oraz wysoką częstość ww. odczynów po szczepieniu uzupełniającym.

W badaniach analizowano częstość występowania ciężkich, miejscowych (ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji) oraz uogólnionych (gorączka, drażliwość, senność, utrata apetytu, niepokój, płacz, wymioty, biegunka) niepożądanych odczynów poszczepiennych (NOP). Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne występowały bardzo rzadko. Do najczęstszych miejscowych odczynów należały ból oraz zaczerwienienie. Częstość występowania miejscowych NOP po szczepieniu uzupełniającym była wyższa niż po szczepieniu pierwotnym, a zaczerwienienie raportowano najczęściej.

Niepokój, drażliwość, senność, utrata apetytu oraz gorączka były najczęściej występującymi uogólnionymi niepożądanymi odczynami poszczepiennymi obserwowanymi u szczepionych dzieci. Należy mieć na uwadze, iż zarówno miejscowe, jak i uogólnione odczyny poszczepienne w 3 stopniu nasilenia występowały bardzo rzadko. W ocenie częstości występowania uogólnionych NOP odnotowano niewielkie rozbieżności pomiędzy poszczególnymi badaniami.

Po szczepieniu uzupełniającym z największą częstością odnotowano występowanie senności, rozdrażnienia i gorączki. NOP zazwyczaj były łagodne w nasileniu i przemijające.

Wysokoskojarzona szczepionka *Pentaxim®/Pentavac®* w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae typ b* u dzieci do 36 miesiąca życia – systematyczny przegląd badań

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne (*Carlsson 1998*, *Lagos 1998*, *Li 2011* *Tregnaghi 2011*), pięć badań klinicznych typu *follow-up* bez grupy kontrolnej (*Mallet 2004*, *Dutta 2009*, *Thisyakorn 2010*, *Madhi 2011* oraz *Panchareon 2012*) oraz jedno badanie obserwacyjne (*Yüksel 2012*) spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego badań analizujących immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki *Pentaxim®* podawanej w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego.

Badania nieznacznie różniły się zastosowanym schematem szczepienia – szczepienie pierwotne zastosowano u dzieci w 2,4,6 miesiącu życia (*Carlsson*

1998, *Lagos 1998*), 2,3,4 miesiącu życia (*Li 2011* - grupa A) oraz 3, 4, 5 miesiącu życia (*Li 2011* – grupa B, *Yüksel 2012*), natomiast szczepienie uzupełniające w 13 msc życia (*Carlsson 1998*) lub pomiędzy 18. a 20. miesiącem życia (*Dutta 2009*, *Thisyakorn 2010*, *Li 2011*, *Madhi 2011*, *Tregnaghi 2011*). Okres obserwacji wynosił: 1 msc lub 2 msc-e (*Mallet 2004*) po przyjęciu ostatniej dawki szczepienia.

Analiza seroprotekcji wykazała, iż zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do błonicy, tężca, polio typu I oraz typu II stwierdzono u wszystkich dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu. Również w odniesieniu do pozostałych analizowanych antygenów wskaźniki seroprotekcji (serokonwersji dla antygenów krztuścowych) były

bardzo wysokie. Stężenie przeciwciał zapewniające długotrwałą ochronę wobec Hib (anty-PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$) odnotowano u 44,6% (Yüksef 2012) - 97,1% (Lagos 1998) dzieci, które przyjęły trzy dawki szczepienia pierwotnego.

Zabezpieczające stężenie przeciwciał po podaniu szczepienia uzupełniającego w odniesieniu do błonicy (poziom odcięcia: $\geq 0,01$ $\mu\text{g/ml}$), tężca, polio typu I, II, III stwierdzono u wszystkich szczepionych dzieci. Wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do antygenu PRP (przy poziomie odcięcia wynoszącym $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$) wynosił 99,1-100%, podczas gdy wskaźnik odpowiedzi na szczepienie (mierzonej jako ≥ 4 krotny wzrost ilości przeciwciał po szczepieniu w porównaniu do wartości sprzed immunizacji) w odniesieniu do antygenów krztuśca wahał się od 85,5% do 100%, w zależności od jego rodzaju (FHA, PT).

Wysokoskojarzona szczepionka *Infanrix*[®]-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia – systematyczny przegląd badań

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 6 badań klinicznych (Aristegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004, Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011) spełniających kryteria włączenia do przeglądu, w których szczepionka *Infanrix*[®]-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B była stosowana w populacji dzieci do 36 miesiąca życia urodzonych w terminie i z prawidłową masą urodzeniową. Badania Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011 to randomizowane badania kliniczne, w których *Infanrix*[®]-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B podawany był w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego.

W przeglądzie analizowano populacje dzieci, które otrzymały *Infanrix*[®]-IPV/Hib w 3, 4, 5 miesiącu życia (Phua 2005, Lim 2007) lub w 1,5, 3,5, 6 miesiącu życia (Shao 2011) w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B podawaną po urodzeniu oraz w 1 i 5-6 msc życia (Phua 2005), 0,1,5 msc życia (Lim 2007) lub 1,5 i 6 msc życia (Shao 2011). Szczepienie uzupełniające z użyciem *Infanrix*[®]-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B podawano w 15-18 msc życia (Shao 2011).

Częstość występowania ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych była bardzo niska zarówno po podaniu trzech dawek szczepionki w schemacie szczepienia pierwotnego, jak również po szczepieniu uzupełniającym.

Spśród miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych najczęściej występowały: ból/wrażliwość, obrzęk oraz rumień/zaczerwienienie (dotyczące do 40% szczepionych dzieci). Częstość występowania NOP nieznacznie rosła wraz z kolejnymi dawkami szczepienia. Najczęściej występujące uogólnione odczyny poszczepienne to gorączka, drażliwość, utrata apetytu oraz senność. Poważne miejscowe i uogólnione NOP występowały bardzo rzadko.

Okres obserwacji wynosił 1 msc po przyjęciu ostatniej dawki szczepienia.

Badania: Aristegui 2003, Cheng 2004 i Zepp 2004 zostały przedstawione w dokumencie „Wysokoskojarzone szczepionki: *Infanrix*[®]-IPV/Hib [REDACTED] stosowane u dzieci do 36 miesiąca życia - przegląd systematyczny” w sobnym rozdziale „Analiza immunogenności i bezpieczeństwa stosowania szczepionki *Infanrix hexa*[®] w porównaniu ze szczepionką *Infanrix*[®]-IPV/Hib”, niemniej jednak ze względu na zastosowaną w badaniach interwencję (*Infanrix*[®]-IPV/Hib+HBV) zdecydowano o omówieniu uzyskanych w porównaniu wyników w streszczeniu do niniejszego rozdziału.

Analiza seroprotekcji wykazała, iż zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do błonicy, tężca, polio typu II, III oraz WZW typu B stwierdzono u prawie wszystkich badanych, natomiast w odniesieniu do polio typ I oraz Hib (anty-PRP $\mu\text{g/ml}$) u wszystkich dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu.

Odpowiedź na szczepienie w odniesieniu do antygenów szczepionki przeciw krztuścowi

odnotowano u 96,8-100% dzieci, w zależności od antygeny.

Po podaniu dawki szczepienia uzupełniającego zabezpieczający poziom przeciwciał dla błonicy, tężca, polio typu I, II oraz III oraz Hib odnotowano u wszystkich dzieci analizowanych w badaniu *Shao 2011*. Wskaźnik odpowiedzi na szczepienie w odniesieniu do antygenów krztuśca: pertaktyny i hemaglutyniny włóknikowej oraz toksoidu tężcowego wynosi 100%, natomiast wskaźnik seroprotekcji dla antygeny HBs wynosi 98,4%.

Ponadto w badaniach porównujących immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B ze szczepionką Infanrix hexa® wykazano (w oparciu o badanie *Aristegui 2003*) brak różnic pomiędzy analizowanymi szczepionkami w ocenie szansy uzyskania seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie w odniesieniu do antygenów (błonica, tężec, polio typ I, II, III, FHA, PRN, HBs, PRP) 1 miesiąc po trzech dawkach szczepienia pierwotnego. W przypadku oceny odpowiedzi na szczepienie w odniesieniu do antygeny PT krztuśca uzyskano wynik nie pozwalający na jednoznaczne stwierdzenie o istnieniu istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi szczepionkami. W związku z powyższym autorzy analizy przyjęli konserwatywne podejście o braku istotności statystycznej.

Wyniki uzyskane w badaniu *Cheng 2003* świadczą o porównywalnym odsetku dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja/odpowiedź na szczepienie. W odniesieniu do większości analizowanych antygenów 1 miesiąc po trzech dawkach szczepienia zabezpieczające stężenie przeciwciał uzyskało 100% dzieci. Odsetki dzieci, które uzyskały zabezpieczające stężenie przeciwciał były niższe niż 100% jedynie w odniesieniu do PRP ($\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$) i wynosiły 85,9% w grupie DTPa-HBV-IPV/Hib oraz 89,1% dzieci w grupie DTPa-IPV/Hib+HBV, a także w odniesieniu do polio typ I w grupie DTPa-HBV-IPV/Hib (98,4%).

Na podstawie statystycznej analizy wyników pochodzących z badania *Zepp 2004* wykazano, iż u dzieci, które przyjęły 3 dawki szczepienia pierwotnego, w okresie poprzedzającym podanie szczepienia uzupełniającego szansa wystąpienia seroprotekcji w odniesieniu do antygeny HBs oraz

odpowiedzi na szczepienie w przypadku antygeny PT krztuśca jest istotnie statystycznie większa w grupie DTPa-HBV-IPV/Hib w porównaniu z grupą DTPa-IPV/Hib+HBV. W ocenie seroprotekcji w odniesieniu do pozostałych analizowanych antygenów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami.

Niemniej jednak analiza stężenia przeciwciał w surowicy u dzieci w 3,5-4 lata po przyjęciu szczepienia uzupełniającego wykazała, iż szansa uzyskania seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie przez dzieci nie różni się statystycznie istotnie pomiędzy analizowanymi grupami.

Analiza wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typ B wykazała, iż częstość występowania ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych była bardzo niska zarówno w okresie szczepienia pierwotnego (6,1%) jak i uzupełniającego (1,6%).

Ból, rumień oraz zaczerwienienie w miejscu iniekcji należały do miejscowych NOP – częstość raportowania była wyższa po dawce uzupełniającej szczepienia niż w okresie szczepienia pierwotnego.

Miejscowe odczyny w dużym stopniu nasilenia występowały rzadko. Najczęściej raportowanymi uogólnionymi niepożądanymi odczynami po trzech dawkach szczepienia pierwotnego oraz po szczepieniu uzupełniającym były: drażliwość, utrata apetytu oraz senność. Odczyny w 3. stopniu nasilenia występowały rzadko. Bardzo rzadko odnotowywano niespodziewane NOP związane z podawanym szczepieniem po szczepieniu pierwotnym. Po fazie szczepienia uzupełniającego nie odnotowano niespodziewanych NOP związanych ze szczepieniem.

Ponadto analiza bezpieczeństwa na podstawie danych pochodzących z badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B z wysokoskojarzoną szczepionką Infanrix hexa® wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w częstości występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych po szczepieniu pierwotnym (*Cheng 2004*), spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem oraz w 3 stopniu nasilenia po szczepieniu uzupełniającym (*Zepp 2004*)

miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych w okresie szczepienia uzupełniającego (Zepp 2004) Autorzy badania Aristegui 2003 podają, iż spośród miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych jedynie w częstości występowania obrzęku, natomiast spośród uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych jedynie w częstości występowania gorączki odnotowano statystycznie istotne różnice na korzyść grupy DTPa-IPV/Hib+HBV.

W badaniu Cheng 2004 zamieszczono informację, iż częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych (spodziewanych i niespodziewanych) była nieznacznie mniejsza w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę sześciowalentną w porównaniu ze szczepionką pięciowalentną w koadministracji z monowalentną szczepionką przeciw HBV. Istotnie statystycznie częściej w grupie

dzieci otrzymujących szczepienie DTPa-IPV/Hib+HBV wystąpiła utrata apetytu ogółem po szczepieniu pierwotnym. Natomiast w okresie szczepienia uzupełniającego częstość występowania utraty apetytu w 3 stopniu nasilenia była istotnie wyższa w grupie DTPa-HBV-IPV/Hib. Wyniki pochodzące z badania Zepp 2004 wskazują, iż częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych w 3. stopniu nasilenia, wymagających interwencji medycznej była mniejsza w grupie DTPa-HBV-IPV/Hib w porównaniu z grupą DTPa-IPV/Hib+HBV. W ocenie częstości występowania pozostałych odczynów poszczepiennych wymagających interwencji medycznej jak również ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi szczepionkami.

Wysokoskojarzona szczepionka Infanrix®-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b stosowana w koadministracji z innymi szczepionkami (przeciw WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu B) u dzieci do 36 miesiąca życia – systematyczny przegląd badań

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 badania kliniczne (Dagan 2000, Dagan 2001, Phua 2005, NCT01309646) spełniające kryteria włączenia do przeglądu, w których Infanrix®-IPV/Hib stosowany jest w koadministracji z innymi szczepionkami w populacji dzieci do 36 miesiąca życia urodzonych w terminie i z prawidłową masą urodzeniową.

W przeglądzie analizowano populacje dzieci, które otrzymały Infanrix®-IPV/Hib w 3, 4, 5 miesiącu życia (Phua 2005) lub w 2, 4, 6 miesiącu życia (Dagan 2000, Dagan 2001, NCT01309646) oraz w ramach szczepienia uzupełniającego w 12. miesiącu życia (Dagan 2001), w koadministracji ze szczepionkami: przeciwko rotawirusom (3 i 4 m.ż.) i WZW typu B (po urodzeniu, 1. i 5-6. m.ż.) – w badaniu Phua 2005, przeciwko rotawirusom (6 tydzień, 3,5 m.ż.) oraz pneumokokom (6 tydzień, 3,5; 5,5 m.ż.) w badaniu NCT01309646 oraz przeciwko WZW typu A w badaniach Dagan 2000 (2., 4. i 6. m.ż.) i Dagan 2001 (brak informacji o schemacie podania szczepionki).

Analiza seroprotekcji wykazała, iż zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do tężca, oraz polio typu I, II i III stwierdzono u wszystkich szczepionych dzieci w ramach szczepienia pierwotnego. W odniesieniu do pozostałych antygenów poziom seroprotekcji wynosił: 97% (Phua 2005) – 100% (Dagan 2000) – dla błonicy oraz 94,6% (Dagan 2001) – 100% (Phua 2005) dla Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$). Wskaźnik seropozytywności w odniesieniu do antygenów krztuśca odnotowano u 99% - 100% szczepionych dzieci.

Po podaniu dawki szczepienia uzupełniającego. seroprotekcję w odniesieniu do Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$) stwierdzono u 100% szczepionych dzieci (Dagan 2001). Wyniki dla pozostałych antygenów nie zostały przedstawione przez autorów badania.

Analiza wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji z innymi szczepionkami wykazała, iż częstość występowania ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych była bardzo niska w okresie szczepienia pierwotnego (6,3% - 11,2%

dzieci). W badaniu *Phua 2005* zarejestrowano 3 zgony. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w publikacji nie odnotowano związku pomiędzy zgonami a podawanymi szczepionkami.

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne dotyczyły: 14,7%-17,3% zgłoszeń – ból, 8,9%- 14,1% - zaczerwienienie, 10,5%-12,5% (*Dagan 2000*). W badaniu *NCT01309646* raportowano u 63,8% dzieci, zaczerwienienie u 79% , a obrzęk u 58% dzieci.

Wysokoskojarzona szczepionka Pentaxim®/Pentavac® w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia – systematyczny przegląd badań

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 randomizowane badania kliniczne (*Mallet 2000, Capeding 2008, Tregnaghi 2011*) oraz 4 badania interwencyjne typu *single-arm* (*Kanra 2000, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011*), w których oceniano immunogenność oraz bezpieczeństwo stosowania szczepionki Pentaxim®/Pentavac® w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B.

Włączone do przeglądu badania nieznacznie różniły się schematem dawkowania: szczepienie pierwotne przyjmowały dzieci w wieku: 4,6,10 tygodni (*Madhi 2011*) 2,3,4 msc (*Kanra 2000*); 6, 10, 14 tygodni (*Capeding 2008, Dutta 2009*) oraz 2,4,6 msc (*Mallet 2000, Thisyakorn 2010, Tregnaghi 2011*). Szczepienie uzupełniające podawane było dzieciom w wieku 18 msc z zastosowaniem szczepionki Pentaxim®/Pentavac® bez koadministracji szczepionką przeciwko WZW typu B (*Dutta 2009, Madhi 2011, Thisyakorn 2010, Tregnaghi 2011*).

Okres obserwacji w większości badań wynosił 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki szczepienia – jedynie w badaniu *Madhi 2011* okres obserwacji był dłuższy i wynosił 6 msc po ostatniej dawce szczepienia.

Wskaźniki seroprotekcji u dzieci, które przyjęły trzy dawki szczepienia pierwotnego dla antygenów błonicy, polio typu I, II, WZW typu B oraz anty-PRP (stężenie przeciwciał $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$) były bardzo wysokie we wszystkich analizowanych badaniach. Mieściły się w zakresie od 96,2% do 100% w zależności od rodzaju antygenu. We wszystkich

Najczęściej raportowanymi uogólnionymi niepożądanymi odczynami po dwóch lub trzech dawkach szczepienia pierwotnego były drażliwość, senność, płacz oraz gorączka. Odczyny w 3. stopniu nasilenia występowały rzadko.

Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne odnotowano u 58,5% dzieci w badaniu *NCT01309646*.

badaniach odnotowano zabezpieczający poziom przeciwciał anty-tężec oraz anty-polio typu III.

Odpowiedź na szczepienie w odniesieniu do antygenów szczepionki przeciw krztuścowi odnotowano u prawie wszystkich szczepionych dzieci (86,4% dla hemaglutyniny włóknikowej w badaniu *Capeding 2008* do 98,9% dla toksoidu krztuścowego w badaniu *Kanra 2000*).

Analiza bezpieczeństwa stosowania szczepionki obejmowała niepożądane odczyny poszczepienne ogółem, ciężkie, miejscowe, uogólnione oraz niespodziewane NOP.

Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem wystąpiły u większości szczepionych dzieci, natomiast ciężkie NOP odnotowywano bardzo rzadko.

Miejscowe NOP oceniane we włączonych do przeglądu badaniach to: ból, zaczerwienienie/rumień, obrzęk, stwardnienie skóry. Częstość występowania ww. odczynów nieznacznie różniła się pomiędzy analizowanymi badaniami. Miejscowe NOP występowały po ok. 13% - 58% dawek szczepionki Pentaxim®/Pentavac®.

Do najczęściej obserwowanych uogólnionych NOP należały: drażliwość, niepoohamowany płacz, senność oraz gorączka. Rzadziej odnotowywano występowanie wymiotów, biegunki, bezsenności.

Miejscowe i uogólnione NOP w 3 stopniu nasilenia występowały bardzo rzadko.

Wystąpienie niespodziewanych odczynów poszczepiennych odnotowano u znaczącego odsetka dzieci, z których nieliczne zostały uznane za związane ze szczepieniem.

Dodatkowa analiza bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż szczepionka Infanrix®-IPV/Hib podawana w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego jest bezpieczna oraz dobrze tolerowana.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL preparatu Infanrix®-IPV/Hib do najczęściej występujących niepożądanych odczynów poszczepiennych (>1/10 przypadków) zaliczono: rozdrażnienie, nietypowy płacz, niepokój, senność, utratę łaknienia, ból, zaczerwienienie, zlokalizowany obrzęk (≤50 mm), gorączka (≥38°C). Na pełną ocenę bezpieczeństwa stosowania leku składają się, obok wyników badań przedklinicznych i klinicznych oraz obserwacyjnych, dane uzyskane po wprowadzeniu produktu do leczenia, czyli wyniki badań epidemiologicznych, obserwacje z monitoringu przypadków zgłaszanych spontanicznie, okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSUR).

W ramach prowadzonych badań post-marketingowych dla preparatu Infanrix®-IPV/Hib zaobserwowano wystąpienie: drgawek, zapaści, oraz stanów podobnych do wstrząsu, jak również reakcji alergicznych, obrzęków całej kończyny, do której podano szczepionkę, trombocytopenii, bezdechu, obrzęku naczyniowo-nerwowego.

W dodatkowej analizie bezpieczeństwa uwzględniono również 4 badania zaprojektowane w celu oceny profilu bezpieczeństwa szczepionki Infanrix®-IPV/Hib stosowanej zarówno w populacji dzieci urodzonych w terminie (*Sun 2012*) jak i u dzieci przedwcześnie urodzonych (*Pfister 2004, Schulzke 2005, Furck 2010*). Powyższe badania stanowią uzupełniające źródło informacji o profilu bezpieczeństwa preparatu Infanrix®-IPV/Hib.

Zgodnie z wynikami badania *Pfister 2004* podanie pierwszej dawki szczepionki może wiązać się z przejściowym ryzykiem nasilenia już istniejących zaburzeń oddychania oraz zwiększać ryzyko pojawienia się nowych przypadków bezdechu oraz bradykardii. Ryzyko wystąpienia ww. niepożądanych odczynów poszczepiennych jest kilkakrotnie wyższe w przypadku dzieci znajdujących się w ciężkim stanie klinicznym przed immunizacją. Wyniki uzyskane

w badaniu *Schulzke 2005* wskazują, iż u dzieci przedwcześnie urodzonych szczepionka pięciowalentna była generalnie dobrze tolerowana. W badaniu odnotowano występowanie zaburzeń oddechowych (nasilenie lub nawrót bezdechu lub bradykardii) po podaniu pierwszej dawki szczepienia, z których większość wymagała interwencji medycznej, jednakże nie miała poważnych konsekwencji. Badanie *Furck 2010* potwierdziło, iż szczepionka Infanrix®-IPV/Hib jest dobrze tolerowana u wcześniaków (z masą urodzeniową <1500 g). Możliwość wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych ze strony układu krążeniowo-oddechowego jest skorelowana z przedwczesnymi narodzinami. Zgodnie z wynikami badania *Sun 2012* szczepienie Infanrix®-IPV/Hib było związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek gorączkowych w dniu podania pierwszych dwóch dawek szczepionki, chociaż bezwzględne ryzyko było niewielkie. Szczepienie DTPa-IPV/Hib nie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia padaczki.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL, zbieżnymi z wynikami analizowanych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa badań, ze względu na ryzyko wystąpienia bezdechu zalecane jest monitorowanie czynności oddechowych przez 48-72 godzin po podaniu szczepionki bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤28. tygodnia ciąży). Jednakże ze względu na korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy ze szczepienia rezygnować, ani go odraczać.

Dokument PSUR dla ocenianej interwencji nie został dostarczony przez Zleceniodawcę. Przedstawiono jednakże informację, iż: „Dane dotyczące odnotowanych objawów niepożądanych w trakcie stosowania produktu leczniczego Infanrix®-IPV/Hib są stale monitorowane oraz przedstawiane w postaci dokumentów – *Periodic Safety Update Report* (Okresowych Raportów Bezpieczeństwa) oraz raportów spontanicznych do odpowiednich agencji regulacyjnych w państwach gdzie ten produkt leczniczy jest zarejestrowany. Na tej podstawie tworzone są i modyfikowane opisy niepożądanych odczynów poszczepiennych w aktualnie zarejestrowanych drukach dla tego preparatu.

Z dotychczasowych raportów bezpieczeństwa dostarczonych do władz regulacyjnych wynika pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla tego produktu leczniczego.”

WNIOSKI

Szczepienie niemowląt przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* i chorobom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b jest zalecane w większości krajów Europy oraz wchodzi w skład polskiego Programu Szczepień Ochronnych (PSO). Szczepionki skojarzone, zawierające kilka antygenów w jednym preparacie, są obecnie powszechnie akceptowane jako skuteczny sposób zapewniania ochrony przed kilkoma chorobami jednocześnie. Zwiększająca się liczba chorób wieku dziecięcego, przeciwko którym zaleca się szczepienie niemowląt, sprawiła, że kalendarz szczepień staje się coraz bardziej złożony i przepełniony. Szczepionki skojarzone są dobrym sposobem na uproszczenie programu szczepień i poprawę poziomu ich realizacji, ze względu na możliwość zredukowania liczby wizyt niezbędnych do realizacji wszystkich szczepień w ramach PSO. Dodatkową zaletą szczepionek poliwalentnych jest bezkomórkowy składnik krztuśca, który jest lepiej tolerowany niż postać komórkowa tych bakterii zawarta w tradycyjnych szczepionkach. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego przez firmę PBS DGA na reprezentatywnej grupie rodziców, lekarzy i pielęgniarek wskazują, iż obecnie blisko 2/3 rodziców decyduje się na zaszczepienie dziecka płatną szczepionką skojarzoną. Wśród powodów swojej decyzji rodzice wymieniają m.in.: chęć zaoszczędzenia dziecku bólu, brak zgody na wielokrotne iniekcje podczas jednej wizyty oraz zalecenia lekarza (Bernatowska E., *Szczepionki wysokoskojarzone - nowy plan strategiczny dla szczepień obowiązkowych w Programie Szczepień Ochronnych, Standardy Medyczne-pediatrya, 2001, tom 8, nr 6*). Analizowana interwencja – Infanrix®-IPV/Hib – jest wysokoskojarzoną szczepionką stosowaną w Europie w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań, w których bezpośrednio

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat Infanrix®-IPV/Hib można uznać za bezpieczny i dobrze tolerowany, a częstość oraz nasilenie pojawiających się niepożądanych odczynów poszczepiennym za niską, łagodną oraz przemijającą.

porównywano wysokoskojarzoną szczepionkę Infanrix®-IPV/Hib ze szczepionkami podawanymi w ramach PSO. Nie odnaleziono również analogicznych badań dla porównania Infanrix®-IPV/Hib vs Pentaxim®/Pentavac®. Autorzy niniejszego raportu zdecydowali zatem o przygotowaniu przeglądów systematycznych w celu ukazania immunogenności i bezpieczeństwa stosowania porównywanych szczepionek, również w koadministracji z innymi szczepionkami, które mogą być stosowane u dzieci do 36. miesiąca życia.

W oparciu o wyniki odnalezionych badań klinicznych można stwierdzić, że wysokoskojarzona szczepionka Infanrix®-IPV/Hib stosowana u dzieci do 36 miesiąca w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywołanych bakterią *Haemophilus influenzae* typ b jest wysoce immunogenna w odniesieniu do wszystkich analizowanych antygenów. U przeważającej większości szczepionych dzieci poziomy przeciwciał przekraczają wartości progowe, powszechnie uznawane za dobrze korelujące z ochroną przed zachorowaniem. Szczepionka jest dobrze tolerowana, w pierwszych dniach po podaniu szczepienia odnotowywane są rzadko występujące spodziewane, klinicznie istotne (3. stopnia) niepożądane odczyny poszczepienne, zazwyczaj o przemijającym charakterze. Bardzo rzadko odnotowywane są NOP o dużym nasileniu zarówno po iniekcjach podawanych w ramach szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego. Przeprowadzony systematyczny przegląd badań z użyciem szczepionki Infanrix®-IPV/Hib wykazał istnienie korzyści klinicznej w postaci zdolności do wzbudzenia silnej odpowiedzi immunologicznej związanej ze stosowaniem ocenianej interwencji w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywołanych bakterią *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36. miesiąca życia. Wyniki uwzględnionych w przeglądzie systematycznym badań wykazały, iż stosowanie

szczepionki Pentaxim®/Pentavac® również zapewnia wysoką odpowiedź immunologiczną na wszystkie analizowane antygeny. Szczepionka stosowana w schemacie szczepienia pierwotnego jak i uzupełniającego jest dobrze tolerowana. Przedstawione wyniki przeglądów systematycznych dla obu szczepionek pięciowalentnych (Infanrix®-IPV/Hib, Pentaxim®/Pentavac®) wskazują na porównywalną immunogenność oraz zbliżony profil bezpieczeństwa obu analizowanych szczepionek w ramach zarejestrowanego wskazania. Powyższy wniosek nie jest potwierdzony badaniami bezpośrednio porównującymi obie analizowane szczepionki (Infanrix®-IPV/Hib vs Pentaxim®/Pentavac®), a jedynie oparty o wyniki przeglądów systematycznych badań dla każdej ze szczepionek osobno, zatem należy mieć na uwadze jego ograniczoną wiarygodność.

Wyniki przedstawione w przeglądach badań, w których porównywane opcje terapeutyczne stosowane były w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B oraz w których zastosowano koadministrację Infanrix®-IPV/Hib ze szczepionkami przeciwko: WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu B wskazują, iż szczepionki koadministrowane wydają się nie mieć wpływu na uzyskaną odpowiedź immunologiczną na antygeny wchodzące w skład

szczepionek Infanrix®-IPV/Hib oraz Pentaxim®/Pentavac®.

Również profile bezpieczeństwa ww. szczepionek podawanych w koadministracji z uwzględnionymi w badaniach szczepionkami i podawanych samodzielnie nie różnią się w sposób zauważalny.

Dodatkowo należy podkreślić, iż ze względu na brak dostępnych danych nie przeprowadzono oceny skuteczności klinicznej obu analizowanych szczepionek, rozumianej jako redukcja ryzyka zachorowania (1 - RR) w długim okresie po zastosowanej immunizacji w porównaniu do populacji nieszczepionej. Niemniej jednak dane przedstawione w dyskusji do niniejszego dokumentu wskazują, iż skuteczność szczepionki Infanrix®-DTPa w zakresie krztuśca wynosi 83,9% - 88,7% po przebyciu szczepienia pierwotnego i >90% po przebyciu pełnego cyklu szczepień. Ze względu na identyczny skład antygenowy ww. szczepionki oraz szczepionki Infanrix®-IPV/Hib odnośnie krztuśca, wydaje się, iż wnioskowanie to będzie dotyczyło również analizowanej interwencji.

Dodatkowo dane pochodzące z badań post-marketingowych lub z nadzoru szpitalnego wskazują, iż po wprowadzeniu do obrotu szczepionek z grupy Infanrix (z komponentą Hib) zarejestrowano znaczący spadek liczby zakażeń wywołanych *Haemophilus influenzae* typ b.

4. METODYKA

4.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę immunogenności (skuteczności immunologicznej) oraz bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix®-IPV.Hib przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [1] oraz zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2.04.2012 r. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacji [6].

Zgodnie z wymogami AOTM prezentowana analiza zawiera następujące elementy:

1. analizę skuteczności immunologicznej i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu badań klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [2];
2. dodatkową ocenę bezpieczeństwa

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

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

Analiza problemu decyzyjnego została przedstawiona w osobnym dokumencie [3].

2. Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, obejmujące następujące elementy:
 - sformułowanie kryteriów włączenia/wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS;
 - konstrukcja strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego;
 - przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu;
 - systematyczna selekcja badań naukowych, na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji.
3. Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników.
4. Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy.
5. Analiza heterogeniczności metodologicznej, klinicznej i statystycznej badań włączonych do przeglądu.
6. Analiza jakościowa:
 - ocena wiarygodności dowodów naukowych;
 - tabelaryczna/narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji (z uwzględnieniem podgrup), interwencji i definicji ocenianych punktów końcowych oraz wyników skuteczności i bezpieczeństwa klinicznego badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.
7. Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi QUOROM [4].
8. Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych.

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

4.2. Pytanie kliniczne

Celem przeglądu jest odpowiedź na pytanie: czy wysokoskojarzona szczepionka Infanrix®-IPV/Hib stosowana w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywołanych bakterią *Haemophilus influenzae* charakteryzuje się większą immunogennością oraz lepszym profilem bezpieczeństwa w porównaniu ze szczepionkami podawanymi w ramach PSO (skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (komponenta pełnokomórkowa, DTPw), monowalentne szczepionki przeciwko: zakażeniom Hib oraz *poliomyelitis*) oraz w porównaniu z wysokoskojarzoną szczepionką Pentaxim®/Pentavac®?

Ekspertyza została wykonana na zlecenie firmy *GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.*

4.3. Kryteria włączenia/wyłączenia badań z przeglądu

Włączanie/wykluczanie badań przeprowadzono w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS:

- **Populacja (P):** dzieci, które zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem obejmuje się szczepieniami ochronnymi w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b, w okresie do 36 miesiąca życia;
- **Interwencja (I):** *Infanrix®-IPV/Hib*: pięciowalentna szczepionka przeciw błonicy (D), tężcowi (T), krztuścowi (komponenta bezkomórkowa, Pa), *poliomyelitis* (inaktywowana) (IPV) i przeciwko *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) skoniugowana (adsorobowana) w postaci proszku i zawiesiny do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań w okresie do 36 miesiąca życia podawana w schemacie 3+1 (3 dawki w ramach szczepienia pierwotnego i 1 jako szczepienie uzupełniające);
- **Komparatory (C):** program szczepień ochronnych (PSO), szczepionka pięciowalentna: *Pentaxim®/Pentavac®*;
- **Punkty końcowe (O):** seroprotekcja, odpowiedź na szczepienie, bezpieczeństwo: miejscowe oraz uogólnione odczyny poszczepienne, ciężkie odczyny poszczepienne, niespodziewane odczyny poszczepienne, zgony;
- **Typ badań (S):** badania prospektywne z grupą kontrolną oraz ze względu na konstrukcję dokumentu: badania prospektywne typu *single arm* i badania obserwacyjne (np. typu *follow-up*).

Kryteria wykluczenia z analizy:

- nieadekwatna interwencja: oceniana interwencja podawana w skojarzeniu z lekiem przeciwbólowym (np. paracetamol) lub w nieadekwatnym schemacie (np. 2+1, tzn. 2 dawki w ramach szczepienia pierwotnego i 1 jako szczepienie uzupełniające) – zgodnie z ustaleniami ze Zleceniodawcą, brak przedstawionego schematu dawkowania, podanie dodatkowej dawki antygenu wchodzącego w skład ocenianej interwencji;
- nieadekwatna populacja (np. dzieci poddane szczepieniu w wieku powyżej 36. miesiąca życia, dzieci przedwcześnie urodzone i/lub z małą masą urodzeniową, dzieci obciążone schorzeniem wymagającym indywidualnego ustalenia kalendarza szczepień, w przypadku szczepienia uzupełniającego: brak informacji dot. szczepionek stosowanych w ramach szczepienia pierwotnego lub stosowane nieadekwatne szczepionki lub w nieadekwatnym schemacie (2+1));
- nieadekwatny projekt badania (np. zaprojektowane jedynie do oceny bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji);

- nieadekwatny sposób przedstawienia wyników (uniemożliwiający ekstrakcję danych dla analizowanej populacji, brak wyników dot. immunogenności w odniesieniu do antygenów zawartych w szczepionce Infanrix®-IPV/Hib);
- nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki;
- badania wtórne, retrospektywne, ankietowe, analiza przypadków (*cases*);
- publikacje dostępne w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej w tym doniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentami szczepionki.

W wyniku systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących szczepionkę Infanrix®-IPV/Hib ze szczepionkami stosowanymi w ramach kalendarza szczepień (PSO). Nie zidentyfikowano również badań *head-to-head* dla porównania Infanrix®-IPV/Hib vs Pentaxim®/Pentavac®.

Jednakże celem przedstawienia danych dotyczących immunogenności oraz profilu bezpieczeństwa obu szczepionek zdecydowano o poszerzeniu analizy o badania z zastosowaniem szczepionki Infanrix®-IPV/Hib oraz Pentaxim®/Pentavac® u dzieci do 36. miesiąca życia. Dodatkowo celem oceny wpływu szczepionek koadministrowanych na immunogenność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej interwencji (Infanrix®-IPV/Hib) oraz interwencji alternatywnej (Pentaxim®/Pentavac®) zdecydowano o przygotowaniu przeglądów systematycznych z uwzględnieniem badań z zastosowaniem obu ww. interwencji w koadministracji ze szczepionkami, które mogą być stosowane u dzieci do 36. miesiąca życia. W przypadku szczepionki (Pentaxim®/Pentavac®) zidentyfikowano jedynie badania dotyczące koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B. Dla ocenianej interwencji oprócz ww. skojarzenia odnaleziono badania, w których Infanrix®-IPV/Hib stosowana jest w koadministracji ze: szczepionkami przeciwko pneumokokom i rotawirusom (1 badanie), szczepionką przeciwko WZW typu A (2 badania) oraz szczepionkami przeciwko rotawirusom i WZW typu B (1 badanie).

4.4. Metody identyfikacji badań

4.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [1] w pierwszej kolejności poszukiwano istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie wymienionych typów opracowań wtórnych, w których oceniano Infanrix-IPV/Hib®.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Ze względu na konstrukcję przygotowywanego dokumentu „Wysokoskojarzone

szczepionki [REDACTED] Infanrix-IPV/Hib®” u dzieci do 36. miesiąca życia – przegląd systematyczny” oraz sposób zaindeksowania ocenianych interwencji oraz interwencji alternatywnych przygotowano wspólną strategię wyszukiwania dla preparatów Infanrix-IPV/Hib® [REDACTED]. W celu uniknięcia nadmiernego rozbudowywania strategii wyszukiwania zdecydowano o usunięciu haseł dotyczących nazw handlowych szczepionek trójwalentnych zaindeksowanych podobnie jak oceniana interwencja pod wspólnym hasłem „*Diphtheria Tetanus acellular Pertussis Vaccines*”.

Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów. W obrębie żadnej z przeszukiwanych baz medycznych nie zastosowano filtrów na którymkolwiek z etapów tworzenia strategii wyszukiwania.

W celu identyfikacji badań wtórnych przeszukano następujące zasoby:

- o elektroniczne bazy danych:
 - *Medline* przez *PubMed*;
 - *EMBASE*;
 - *Cochrane Library* – bazy *Cochrane Reviews*, *Other Reviews* oraz *Technology Assessment*;
 - *CRD (Center for Reviews and Dissemination)* złożoną z: *DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects)*; *NHS EED (NHS Economic Evaluation Database)*; *Health Technology Assessment (HTA) Database*;

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

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

Strategię wyszukiwania w bazie *CRD* zamieszczono w załączniku. „Wyszukiwanie badań wtórnych”. Strategię wyszukiwania w bazie *Pubmed*, *Cochrane* i *EMBASE* zamieszczono w załączniku. „Wyszukiwanie badań pierwotnych”, ze względu na łączne wyszukiwanie badań wtórnych i pierwotnych.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 04.06.2013 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

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

W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, metaanalizy, opracowania medycznych serwisów internetowych).

Selekcja badań wtórnych dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (A.G., I.K.), którzy uzgadniali wspólne stanowisko. W sytuacji gdyby wystąpiła niezgodność pomiędzy analitykami, rozwiązywano ją na drodze porozumienia z udziałem osoby trzeciej (K.M.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji (na każdym etapie) wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej (wyszukiwanie łącznie z badaniami pierwotnymi) nie odnaleziono przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia sformułowanych w oparciu o PICO.

4.4.2. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych

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

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Ze względu na konstrukcję przygotowywanego dokumentu „Wysokoskojarzone szczepionki ██████████ Infanrix-IPV/Hib®” u dzieci do 36. miesiąca życia – przegląd systematyczny” oraz sposób zaindeksowania ocenianych interwencji oraz interwencji alternatywnych przygotowano wspólną strategię wyszukiwania dla preparatów Infanrix-IPV/Hib® ██████████ ██████████. W celu uniknięcia nadmiernego rozbudowywania strategii wyszukiwania zdecydowano o usunięciu haseł dotyczących nazw handlowych szczepionek trójwalentnych zaindeksowanych podobnie jak oceniana interwencja pod wspólnym hasłem „*Diphtheria Tetanus acellular Pertussis Vaccines*”.

Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - Medline przez PubMed;
 - Cochrane Library (z uwzględnieniem wszystkich dostępnych baz);
 - EMBASE;
- rejestry badań klinicznych:
 - <http://www.clinicaltrials.gov>.

Ze względu na charakter przygotowywanego dokumentu oraz sposób indeksacji uwzględnionych szczepionek w bazach informacji medycznej na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie

zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz języka publikacji.

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

Wyszukiwanie przeprowadziły niezależnie 2 osoby (A.G. oraz I.K.), a ostateczna strategia tworzona była na drodze porozumienia (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – K.M.). Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji wyniósł 100% (obliczony współczynnik kappa wynosi 1).

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych przeprowadzono w dniu 04.06.2013 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Strategie wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w załączniku „*Wyszukiwanie badań pierwotnych*”.

Wyszukiwanie badań nieopublikowanych w bazie *clinicaltrials.gov* przeprowadzono w dniu 06.06.2013 r., a wyniki wyszukiwania zamieszczono w rozdziale 4.4.3.

Selekcja

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

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

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

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji oraz liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych. Włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku angielskim, niemieckim, francuskim lub polskim (wytyczne AOTM).

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami QUOROM [4].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono łącznie: 7772 publikacji (Pubmed: 1347, Embase: 5942, Cochrane: 377, CRD: 13, *clinicaltrials.gov*: 73, inne źródła: 20), z których:

- a) 6 publikacji zostało włączonych do przeglądu systematycznego dla preparatu *Infanrix®-IPV/Hib*;

- b) 11 publikacji zostało włączonych do przeglądu systematycznego dla preparatu Pentaxim®/Pentavac®;
- c) 10 spełniało kryteria włączenia do systematycznego przeglądu badań z użyciem szczepionki Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu ;
- d) 6 publikacji włączono do systematycznego przeglądu badań z zastosowaniem szczepionki Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji z innymi szczepionkami (m.in. przeciwko rotawirusom, WZW typu A, pneumokokom);
- e) 9 spełniało kryteria włączenia do przeglądu systematycznego z użyciem szczepionki Pentaxim®/Pentavac® w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż ze względu na charakter przygotowywanego dokumentu uwzględnione publikacje (badania) mogą zostać włączone do więcej niż jednej części analizy (ww. przeglądy systematyczne) zatem sumaryczna ilość publikacji (badań) przedstawiona w diagramie QUORUM będzie mniejsza od łącznej liczby publikacji wynikającej z powyższego zestawienia.

4.4.3. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia badań nieopublikowanych dla ocenianej interwencji (Infanrix®-IPV/Hib) przeszukano rejestr badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov). Wyszukiwanie przeprowadzono wg strategii ustalonej przez format bazy danych. Do okna dialogowego wpisano słowo kluczowe: oceniana interwencja: „Infanrix®-IPV/Hib”. W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 73 badania (w tym 65 badań ze statusem „completed” oraz 8 „active, not recruiting”), które przeanalizowano pod kątem przydatności dla niniejszej analizy.

Na podstawie informacji o powyższych badaniach zamieszczonych na stronie www.clinicaltrials.gov wyodrębniono 3 badania, które pierwotnie spełniały warunki włączenia do niniejszej analizy. Dla 1 z nich zamieszczono wyniki dotyczące immunogenności i bezpieczeństwa - zostało ono uwzględnione w niniejszej analizie (NCT01309646).

Szczegółowe informacje dotyczące wspomnianych badań, dla których wyniki nie zostały jeszcze opublikowane zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 1
Zestawienie nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki Infanrix-IPV/Hib u dzieci do 36. miesiąca życia

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT00964028	Safety Study of GSK Biologicals' DTPa-IPV/Hib (Infanrix®-IPV/Hib)	niemowlęta, 60-90 dni	Infanrix®-IPV/Hib (2.,3.i 4. vs 3.,4. i 5. m.ż.)	randomizowane, otwarte, faza III	completed

Identyfikator badania	Tytuł badania	Populacja	Interwencja	Metodyka	Status
NCT01086423	Immunogenicity and Safety Study of GSK Biologicals' Infanrix-IPV+Hib® Vaccine	niemowlęta, 60-90 dni	Infanrix®-IPV/Hib (2.,3.,4. vs 3.,4.,5. m.ż.) vs Infanrix®-Hib i Poliorix™ (2.,3. i 4 m.ż)	randomizowane, otwarte, faza III	completed

Data ostatniego wyszukiwania: 06.06.2013 r.

4.5. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

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

- dane jakościowe:
 - kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione itp.);
 - przyjęta definicja punktu końcowego;
 - metoda oceny punktu końcowego;
 - okres obserwacji;

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostało wykonane niezależnie przez dwie osoby, przy pomocy ujednoliconych formularzy. Wzory wykorzystywanych formularzy ekstrakcji danych zamieszczono w załączniku.

4.6. Ocena jakości danych

4.6.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [2]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy więc od stopnia w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

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

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

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

Krytyczną ocenę wiarygodności dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń:

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

Dodatkowo, zgodnie z wymogami Agencji Oceny Technologii Medycznych badania eksperymentalne (RCT) włączone do przeglądu oceniono z zastosowaniem skali oceny jakości wg Jadad [5].

Pytania w skali Jadad odnoszą się do następujących elementów metodyki badania:

- przeprowadzenia i poprawności randomizacji;
- zastosowania i poprawności zaślepienia;
- kompletności informacji dotyczącej utraty pacjentów z badania.

Każdy z elementów skali oceniany jest osobno, a następnie wynik oceny jakości prezentowany jest jako liczbowy współczynnik, który może przyjmować wartość z przedziału 0–5, gdzie 0 oznacza najniższy a 5 najwyższy poziom wiarygodności wewnętrznej badania.

Interpretując wyniki oceny wiarygodności należy mieć na uwadze, że zgodnie z zaleceniami *Cochrane Collaboration (Cochrane Handbook 2011,)* [2] podstawę oceny wiarygodności badań stanowi wnikliwa analiza jakościowa, pozwalająca na uwzględnienie wagi poszczególnych elementów metodyki badania w stosunku do specyfiki analizowanego problemu zdrowotnego (np. zaślepienie pacjenta może mieć zasadnicze znaczenie w stosunku do punktów końcowych subiektywnie ocenianych przez chorych, nie ma natomiast takiego znaczenia w ocenie śmiertelności). Ocena jakościowa wiarygodności nie może zostać zastąpiona przez sumaryczny wynik liczbowy w skali oceny jakości.

Ponadto zgodnie z wytycznymi AOTM oceny jakości danych należy dokonać poprzez ocenę wiarygodności zewnętrznej i wewnętrznej badań włączanych do analizy, przy czym badania obserwacyjne należy oceniać z użyciem kwestionariusza NOS (The Newcastle-Ottawa Scale). Ze względu na fakt, iż ww. kwestionariusz jest nieadekwatny do oceny badań włączonych do niniejszego przeglądu ocena jakości danych została przedstawiona w sposób opisowy, z zaznaczeniem ograniczeń wynikających z tego typu oceny.

Każde z badań włączonych do przeglądu zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM [1].

4.6.2. Wiarygodność zewnętrzna

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

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

Wiarygodność zewnętrzną badań eksperymentalnych powinna być oceniana również poprzez odniesienie wyników do danych pochodzących z rzeczywistej praktyki, tj. bezpieczeństwa terapii w okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR).

5. WYSOKOSKOJARZONA SZCZEPIONKA INFANRIX®-IPV/HIB W PROFILAKTYCE BŁONICY, TĘŻCA, KRZTUŚCA, POLIOMYELITIS ORAZ ZAKAŻEŃ WYWOŁYWANYCH PRZEZ HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYPU B U DZIECI DO 36. MIESIĄCA ŻYCIA – ANALIZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ

W ramach analizy immunogenności (skuteczności immunologicznej) i bezpieczeństwa stosowania preparatu Infanrix®-IPV/Hib przygotowano pięć przeglądów systematycznych:

- Wysokoskojarzona szczepionka Infanrix®-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia;
- Wysokoskojarzona szczepionka Pentaxim®/Pentavac® w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywoływanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia;
- Wysokoskojarzona szczepionka Infanrix®-IPV/Hib stosowana w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia;
- Wysokoskojarzona szczepionka Infanrix®-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b stosowana w koadministracji z innymi szczepionkami (przeciwko WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu B) u dzieci do 36 miesiąca życia;
- Wysokoskojarzona Pentaxim®/Pentavac® stosowana w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia;

które zostały przedstawione w osobnym dokumencie „Wysokoskojarzone szczepionki: Infanrix®-IPV/Hib ██████████ stosowane u dzieci do 36 miesiąca życia - przegląd systematyczny”.

Podsumowanie wyników dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa stosowania obu powyższych szczepionek przedstawiono w rozdziałach poniżej.

5.1. Wysokoskojarzona szczepionka Infanrix®-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia – systematyczny przegląd badań

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 6 badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do niniejszego przeglądu systematycznego (*Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003, Whelan 2012*). 4 badania (*Dagan 1997, Halperin 1999, Lin 2003, Schmitt 2003*) to randomizowane próby kliniczne, *Whelan 2012* to badanie obserwacyjne, natomiast w publikacji *Dagan 2001* przedstawione są dwa badania typu *single-arm*.

Badania nieznacznie różniły się schematem szczepienia z użyciem Infanrix-IPV/Hib – szczepienie pierwotne zastosowano u dzieci w 2,4,6 miesiącu życia (*Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003*) oraz 2,3,4 msc życia (*Lin 2003, Whelan 2012*), natomiast szczepienie uzupełniające w 11 msc życia (*Whelan 2012*) lub pomiędzy 16, a 19 miesiącem życia (*Halperin 1999*). W badaniach *Dagan 1997, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003* analizowano jedynie wyniki dotyczące szczepienia pierwotnego. Okres obserwacji wynosił: 1 msc po przyjęciu szczepienia.

5.1.1. Immunogenność

Analiza seroprotekcji wykazała, iż zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do błonicy wystąpił u 97% (*Schmitt 2003*) do 100% (*Halperin 1999, Lin 2003*), natomiast w odniesieniu do tężca u 99% (*Dagan 1997*) do 100% (*Halperin 1999, Lin 2003, Schmitt 2003*) dzieci, które otrzymały trzy dawki szczepienia pierwotnego. Wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do polio typu I wynosił 97%-100%, polio typu II: 96,4%-100%, polio typu III: 100%. 96-100% dzieci uzyskało seroprotekcję w odniesieniu do antygenu PRP (w przypadku zastosowania *cut-off* na poziomie $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$), natomiast u 66,3%-93,3% dzieci odnotowano stężenie przeciwciał anty-PRP $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$, co zdefiniowane zostało jako stężenie przeciwciał zapewniające długotrwałą ochronę.

W odniesieniu do pertaktyny odsetek dzieci, które uzyskały odpowiedź na szczepienie wynosił od 92% (*Schmitt 2003*) do 100% (*Lin 2003*), w przypadku hemaglutyniny włóknkowej: 77% (*Schmitt 2003*) do 100% (*Dagan 1997, Lin 2003*), natomiast dla toksoidu tężcowego mieścił się w zakresie: 96% (*Schmitt 2003*) do 100% (*Dagan 1997, Lin 2003*).

Zabezpieczające stężenie przeciwciał po podaniu szczepienia uzupełniającego w odniesieniu do błonicy i tężca stwierdzono u wszystkich szczepionych dzieci. Również wszystkie szczepione dzieci uzyskały odpowiedź na szczepienie w odniesieniu do krztuśca. Wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do antygenu PRP (poziom przeciwciał $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$) wynosił 98,9% w badaniu *Whelan 2012*, natomiast w badaniu *Halperin 1999* – 100% (dla poziomów przeciwciał $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$ oraz $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$).

5.1.2. Bezpieczeństwo

Analiza wyników dotyczących bezpieczeństwa w badaniu *Halperin 1999* wykazała nieznaczny spadek częstości występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem, miejscowych oraz uogólnionych wraz z kolejnymi dawkami szczepień (NOP ogółem: 71,7% po pierwszej dawce, 61,6% po 3 dawce; miejscowe NOP: 21,1% po 1 dawce, 16,3% po 3 dawce; uogólnione NOP: 66,7% po 1 dawce, 55,8% po 3 dawce) oraz wysoką częstość ww. odczynów po szczepieniu uzupełniającym (NOP ogółem doświadczyło 92,3% dzieci, miejscowe NOP – 72,3%, uogólnione NOP: 78,5%).

W analizowanych badaniach (*Dagan 1997, Halperin 1999, Lin 2003*) ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne występowały bardzo rzadko (1,1% dzieci z badania *Halperin 1999*; 2 odczyny w badaniu *Dagan 1997*) lub w ogóle nie odnotowano ich występowania (*Lin 2003*, po szczepieniu uzupełniającym w badaniu *Halperin 1999*).

W badaniach analizowano częstość występowania miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych: bólu, zaczerwienienia, obrzęku w miejscu iniekcji. Do najczęstszych należały: ból (22,2% dzieci z badania *Lin 2003*) oraz zaczerwienienie (14,4% dzieci po drugiej oraz 14,8% dzieci po trzeciej dawce szczepienia w badaniu *Halperin 1999*; 20% dzieci z badania *Lin 2003*). Miejscowe NOP w 3 stopniu nasilenia występowały rzadko – u poniżej 5% dzieci. Częstość występowania miejscowych NOP po szczepieniu uzupełniającym była wyższa niż po szczepieniu pierwotnym: najczęściej występowało zaczerwienienie (u 56,9% dzieci, w tym u 33,8% dzieci w 3 stopniu nasilenia).

Do uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych analizowanych we włączonych badaniach należały: gorączka, drażliwość, senność, utrata apetytu, niepokój, płacz, wymioty oraz biegunka. Najczęściej występowały: niepokój, drażliwość, senność, utrata apetytu oraz gorączka, należy mieć uwagę, iż u mniej niż 5% dzieci odnotowano uogólnione odczyny poszczepienne w 3 stopniu nasilenia. W częstości występowania uogólnionych NOP odnotowano niewielkie rozbieżności pomiędzy poszczególnymi badaniami.

Reaktogenność po szczepieniu uzupełniającym oceniana była jedynie w badaniu *Halperin 1999*, w którym z największą częstością odnotowano występowanie senności (39,2%), rozdrażnienia (38,6%) i gorączki (31,3%). Uogólnione NOP w 3 stopniu nasilenia występowały bardzo rzadko – u poniżej 3% dzieci.

5.2. Wysokoskojarzona szczepionka *Pentaxim®/Pentavac®* w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia – systematyczny przegląd badań

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 randomizowane badania kliniczne (*Carlsson 1998, Lagos 1998, Li 2011, Tregnaghi 2011*), pięć badań klinicznych typu *follow-up* bez grupy kontrolnej (*Mallet 2004, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011* oraz *Panchareon 2012*) oraz jedno badanie obserwacyjne (*Yüksel 2012*) spełniające kryteria włączenia

do przeglądu systematycznego badań analizujących immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Pentaxim® podawanej w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego.

Badania nieznacznie różniły się zastosowanym schematem szczepienia – szczepienie pierwotne zastosowano u dzieci w 2,4,6 miesiącu życia (*Carlsson 1998, Lagos 1998*), 2,3,4 miesiącu życia (*Li 2011 - grupa A*) oraz 3, 4, 5 miesiącu życia (*Li 2011 - grupa B, Yüksel 2012*), natomiast szczepienie uzupełniające w 13 msc życia (*Carlsson 1998*) lub pomiędzy 18, a 20 miesiącem życia (*Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011, Treghnaghi 2011*).

W badaniach *Mallet 2004* oraz *Panchareon 2012* szczepionkę podano w ramach szczepienia pierwotnego, uzupełniającego, a ostatecznej oceny dokonano przed podaniem szczepienia potrzymującego z zastosowaniem szczepionki czterowalentnej (Tetraxim®).

Okres obserwacji wynosił: 1 msc lub 2 msc (*Mallet 2004*) po przyjęciu ostatniej dawki szczepienia.

5.2.1. Immunogenność

Analiza seroprotekcji wykazała, iż zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do błonicy, tężca, polio typu I oraz typu II stwierdzono u wszystkich dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu. Zabezpieczający poziom przeciwciał dla polio typu III odnotowano u 99,6% (*Li 2011 - grupa B*) – 100% (*Li 2011 - grupa A, Lagos 1998*) dzieci.

91,2-99,3% dzieci uzyskało seroprotekcję w odniesieniu do antygenu PRP (w przypadku założenia *cut-off* na poziomie $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$), natomiast u 44,6% (*Yüksel 2012*) - 97,1% (*Lagos 1998*) dzieci odnotowano stężenie przeciwciał zapewniające długotrwałą ochronę (anty-PRP $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$).

W odniesieniu do toksoidu krztuścowego odsetek dzieci, u których uzyskano serokonwersję (zdefiniowaną, jako przynajmniej 4-krotny wzrost poziomu przeciwciał po szczepieniu) wynosił 92,4% (*Lagos 1998*) do 100% (*Carlsson 1998, Li 2011*- szczepienie pierwotne i uzupełniające), natomiast w przypadku hemaglutyniny włókienkowej: 93,9% (*Lagos 1998*) do 99,6% (*Li 2011*).

Zabezpieczające stężenie przeciwciał po podaniu szczepienia uzupełniającego w odniesieniu do błonicy (poziom odcięcia: $\geq 0,01 \mu\text{g/ml}$), tężca, polio typu I, II, III stwierdzono u wszystkich szczepionych dzieci. Wskaźnik seroprotekcji w odniesieniu do antygenu PRP (przy poziomie odcięcia wynoszącym $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$) wynosił 99,1-100%, podczas gdy wskaźnik odpowiedzi na szczepienie (mierzonej jako ≥ 4 krotny wzrost ilości przeciwciał po szczepieniu w porównaniu do wartości sprzed immunizacji) w odniesieniu do antygenów krztuśca wahał się do 85,5% do 100%, w zależności od jego rodzaju (FHA, PT).

5.2.2. Bezpieczeństwo

Częstość występowania ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych była bardzo niska zarówno po podaniu trzech dawek w schemacie szczepienia pierwotnego (2,3-2,9% szczepionych dzieci), jak również po szczepieniu uzupełniającym (0,4-1,8% dzieci).

Wśród miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych najczęściej występowały: ból/wrażliwość, obrzęk oraz rumień/zaczerwienienie (dotyczące do 60% szczepionych dzieci).

Częstość występowania NOP nieznacznie rosła wraz z kolejnymi dawkami szczepienia (obrząk wystąpił u 3,4% dzieci po 1. szczepieniu do 10,3% dzieci po szczepieniu uzupełniającym w badaniu *Carlsson 1998*). Miejscowe NOP w dużym stopniu nasilenia wystąpiły po 1,2% iniekcji (szczepienie pierwotne, badanie *Li 2011*) oraz u <10% dzieci po szczepieniu uzupełniającym (badanie *Li 2011*).

Najczęściej występujące uogólnione odczyny poszczepienne to gorączka (28,7-32,3% iniekcji w badaniu *Li 2011*; do 8,5% dzieci w badaniu *Carlsson 1998* po szczepieniu pierwotnym oraz 25% dzieci w badaniu *Carlsson 1998* oraz 19,3-37,8% dzieci w badaniach *Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011, Tregnaghi 2011* po szczepieniu uzupełniającym), drażliwość (w badaniu *Li 2011*) 16,4% iniekcji po szczepieniu pierwotnym oraz 11,0-35% dzieci po szczepieniu uzupełniającym (badania *Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011, Tregnaghi 2011*), utrata apetytu (w badaniu *Li 2011*) 15,1-17,2% iniekcji po szczepieniu pierwotnym oraz 9,7-32,8% dzieci po szczepieniu uzupełniającym (badania *Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011, Tregnaghi 2011*) oraz senność (w badaniu *Li 2011*), 13,6-14,8% iniekcji po szczepieniu pierwotnym oraz 8,7-26,1% dzieci po szczepieniu uzupełniającym (badania *Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011, Tregnaghi 2011*).

Poważne uogólnione NOP w badaniu *Li 2011* występowały po poniżej 2% iniekcji po szczepieniu pierwotnym oraz u mniej niż 2% dzieci po szczepieniu uzupełniającym.

5.3. Wysokoskojarzona szczepionka Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36 miesiąca życia – systematyczny przegląd badań

W wyniku przeprowadzenia systematycznego wyszukiwania odnaleziono 6 badań klinicznych (*Aristegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004, Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011*) spełniających kryteria włączenia do przeglądu, w których Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B stosowany jest w populacji dzieci do 36 miesiąca życia urodzonych w terminie i z prawidłową masą urodzeniową.

Badania *Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011* to randomizowane badania kliniczne, w których Infanrix-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B podawany był w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego.

W przeglądzie analizowano populacje dzieci, które otrzymały Infanrix®-IPV/Hib w 3, 4, 5 miesiącu życia (*Phua 2005, Lim 2007*) lub w 1,5, 3,5, 6 miesiącu życia (*Shao 2011*) w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B podawanej w 0, 1 i 5-6 msc życia (*Phua 2005*), 0,1,5 msc życia (*Lim 2007*) lub 1,5 i 6 msc życia (*Shao 2011*). Szczepienie uzupełniające z użyciem Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu B podawano w 15-18 msc życia (*Shao 2011*). Okres obserwacji wynosił: 1 msc po przyjęciu ostatniej dawki szczepienia.

Badania: *Aristegui 2003, Cheng 2004 i Zepp 2004* zostały przedstawione w dokumencie „Wysokoskojarzone szczepionki: Infanrix®-IPV/Hib ██████████ stosowane u dzieci do 36 miesiąca życia - przegląd systematyczny” w osobnym rozdziale „Analiza immunogenności

i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix hexa® w porównaniu ze szczepionką Infanrix®-IPV/Hib”, niemniej jednak ze względu na zastosowaną w badaniach interwencję (Infanrix®-IPV/Hib+HBV) zdecydowano o omówieniu uzyskanych w porównaniu wyników w podsumowaniu do niniejszego rozdziału

5.3.1.1. Immunogenność

Analiza seroprotekcji wykazała, iż zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do błonicy, tężca, polio typu II, III oraz WZW typu B stwierdzono u 98-100%, natomiast w odniesieniu do polio typ I oraz Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$) u wszystkich dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu.

Odpowiedź na szczepienie w odniesieniu do antygenów krztuśca odnotowano u 96,8-100% dzieci.

Po podaniu dawki szczepienia uzupełniającego zabezpieczający poziom przeciwciał dla błonicy, tężca, polio typu I, II oraz III oraz Hib odnotowano u wszystkich dzieci analizowanych w badaniu *Shao 2011*. Wskaźnik odpowiedzi na szczepienie w odniesieniu do antygenów krztuśca: pertaktyny i hemaglutyniny włókienkowej oraz toksoidu tężcowego wynosił 100%, natomiast wskaźnik seroprotekcji dla antygeny HBs wynosił 98,4%.

Ponadto w badaniach porównujących immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B ze szczepionką Infanrix hexa® wykazano (w oparciu o badanie *Arístegui 2003*) brak różnic pomiędzy analizowanymi szczepionkami w ocenie szansy uzyskania seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie w odniesieniu do antygenów (błonica, tężec, polio typ I, II, III, FHA, PRN, HBs, PRP) 1 miesiąc po trzech dawkach szczepienia pierwotnego. W przypadku oceny odpowiedzi na szczepienie w odniesieniu do antygeny PT krztuśca uzyskano wynik nie pozwalający na jednoznaczne stwierdzenie o istnieniu istotnej statystycznie różnicy pomiędzy porównywanymi szczepionkami. W związku z powyższym autorzy analizy przyjęli konserwatywne podejście o braku istotności statystycznej.

Wyniki uzyskane w badaniu *Cheng 2003* świadczą o porównywalnym odsetku dzieci, u których wystąpiła seroprotekcja/odpowiedź na szczepienie. W odniesieniu do większości analizowanych antygenów 1 miesiąc po trzech dawkach szczepienia zabezpieczające stężenie przeciwciał uzyskało 100% dzieci. Odsetki dzieci, które uzyskały zabezpieczające stężenie przeciwciał były niższe niż 100% jedynie w odniesieniu do Hib (PRP $\geq 1,0$ $\mu\text{g/ml}$) i wynosiły 85,9% w grupie DTPa-HBV-IPV/Hib oraz 89,1% dzieci w grupie DTPa-IPV/Hib+HBV, a także w odniesieniu do polio typ I w grupie DTPa-HBV-IPV/Hib (98,4%).

Na podstawie statystycznej analizy wyników pochodzących z badania *Zepp 2004* (publikacja *Heininger 2007*) wykazano, iż u dzieci, które przyjęły 3 dawki szczepienia pierwotnego, w okresie poprzedzającym podanie szczepienia uzupełniającego szansa wystąpienia seroprotekcji w odniesieniu do antygeny HBs oraz odpowiedzi na szczepienie w przypadku antygeny PT jest istotnie statystycznie większa w grupie DTPa-HBV-IPV/Hib w porównaniu z grupą DTPa-IPV/Hib+HBV (96,7% vs 88,6%; OR=3,68 (95%CI: 1,32; 10,18) dla anty-HBs; 75,2% vs 56,7%; OR=2,32 (95%CI: 1,37; 3,90) dla anty-PT). W ocenie seroprotekcji w odniesieniu do pozostałych analizowanych antygenów nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy szczepionkami.

Niemniej jednak analiza stężenia przeciwciał w surowicy u dzieci w 3,5-4 lata po przyjęciu szczepienia uzupełniającego wykazała, iż szansa uzyskania seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie przez dzieci nie różni się statystycznie istotnie pomiędzy analizowanymi grupami.

5.3.1.2. Bezpieczeństwo

Analiza wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typ B wykazała, iż częstość występowania ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych była bardzo niska zarówno w okresie szczepienia pierwotnego (6,1% dzieci w badaniu *Phua 2005*), jak i uzupełniającego (1,6% dzieci, *Shao 2011*).

Ból, rumień oraz zaczerwienienie w miejscu iniekcji (miejscowe NOP) – częstość raportowania była wyższa po dawce uzupełniającej szczepienia (48,4-53,2% dzieci) niż w okresie szczepienia pierwotnego (27-49,2% dzieci).

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne w wysokim stopniu nasilenia występowały rzadko – dotyczyły mniej niż 7% dzieci po szczepieniu pierwotnym oraz mniej niż 12% dzieci po szczepieniu uzupełniającym.

Najczęściej raportowanymi uogólnionymi niepożądanymi odczynami po trzech dawkach szczepienia pierwotnego oraz po szczepieniu uzupełniającym były drażliwość, utrata apetytu oraz senność. Odczyny w 3. stopniu nasilenia występowały rzadko.

Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne odnotowano u 57,3% dzieci z badania *Lim 2007*, z czego u 2,3% dzieci stwierdzono związek pomiędzy odczynem a szczepieniem. W badaniu *Shao 2011* związane ze szczepieniem niespodziewane odczyny wystąpiły u 7,1% dzieci, natomiast w okresie szczepienia uzupełniającego nie odnotowano niespodziewanych NOP związanych ze szczepieniem.

Ponadto analiza bezpieczeństwa na podstawie danych pochodzących z badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B z wysokoskojarzoną szczepionką Infanrix hexa® wykazała brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w częstości występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych po szczepieniu pierwotnym (*Cheng 2004*), spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem oraz w 3 stopniu nasilenia po szczepieniu uzupełniającym (*Zepp 2004*, publikacja *Saenger 2005*), miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych w okresie szczepienia uzupełniającego (*Zepp 2004*, publikacje *Heininger 2007*, *Saenger 2005*).

Autorzy badania *Aristegui 2003* podają, iż spośród miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych jedynie w częstości występowania obrzęku, natomiast spośród uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych jedynie w częstości występowania gorączki odnotowano statystycznie istotne różnice na korzyść grupy DTPa-IPV/Hib+HBV.

W badaniu *Cheng 2004* zamieszczono informację, iż częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych (spodziewanych i niespodziewanych) była nieznacznie mniejsza w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę sześciowalentną w porównaniu ze szczepionką

pięciowalentną w koadministracji z monowalentną szczepionką przeciw HBV. Istotnie statystycznie częściej w grupie dzieci otrzymujących szczepienie DTPa-IPV/Hib+HBV wystąpiła utrata apetytu ogółem po szczepieniu pierwotnym (OR=0,41; 95%CI: 0,17; 0,94). Natomiast w okresie szczepienia uzupełniającego częstość występowania utraty apetytu w 3 stopniu nasilenia była istotnie wyższa w grupie DTPa-HBV-IPV/Hib (OR=1,98; 95%CI: 1,18; 3,46).

Wyniki pochodzące z badania *Zepp 2004* wskazują, iż częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych w 3. stopniu nasilenia, wymagających interwencji medycznej była mniejsza w grupie DTPa-HBV-IPV/Hib w porównaniu z grupą DTPa-IPV/Hib+HBV. Iloraz szans wynosi 0,55 (95% CI: 0,35; 0,89). W ocenie częstości występowania pozostałych odczynów poszczepiennych wymagających interwencji medycznej jak również ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi szczepionkami.

5.4. Wysokoskojarzona szczepionka Infanrix®-IPV/Hib w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b stosowana w koadministracji z innymi szczepionkami (WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu B) u dzieci do 36 miesiąca życia – systematyczny przegląd badań

W wyniku przeprowadzenia systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 badania kliniczne (*Dagan 2000*, *Dagan 2001*, *Phua 2005*, *NCT01309646*) spełniające kryteria włączenia do przeglądu, w których Infanrix®-IPV/Hib stosowany jest w koadministracji z innymi szczepionkami w populacji dzieci do 36 miesiąca życia urodzonych w terminie i z prawidłową masą urodzeniową.

W przeglądzie analizowano populacje dzieci, które otrzymały Infanrix®-IPV/Hib w 3, 4, 5 miesiącu życia (*Phua 2005*) lub w 2, 4, 6 miesiącu życia (*Dagan 2000*, *Dagan 2001*, *NCT01309646*) oraz w ramach szczepienia uzupełniającego w 12. miesiącu życia (*Dagan 2001*), w koadministracji ze szczepionkami: przeciwko rotawirusom (3 i 4 m.ż.) i WZW typu B (po urodzeniu, 1. i 5-6. m.ż.) – w badaniu *Phua 2005*, przeciwko rotawirusom (6 tydzień, 3,5 m.ż.) oraz pneumokokom (6 tydzień, 3,5; 5,5 m.ż.) w badaniu *NCT01309646* oraz przeciwko WZW typu A w badaniach *Dagan 2000* (2., 4. i 6. m.ż.) i *Dagan 2001* (brak informacji o schemacie podania szczepionki).

5.4.1.1. Immunogenność

Analiza seroprotekcji wykazała, iż zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do tężca, oraz polio typu I, II i III stwierdzono u wszystkich szczepionych dzieci w ramach szczepienia pierwotnego. W odniesieniu do pozostałych antygenów poziom seroprotekcji wynosił: 97% (*Phua 2005*) – 100% (*Dagan 2000*) – dla błonicy oraz 94,6% (*Dagan 2001*) – 100% (*Phua 2005*) dla Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$).

Wskaźnik seropozytywności w odniesieniu do antygenów krztuśca odnotowano u 99% - 100% szczepionych dzieci.

Po podaniu dawki szczepienia uzupełniającego zabezpieczający poziom przeciwciał w odniesieniu do Hib (anty-PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$) stwierdzono u 100% szczepionych dzieci (*Dagan 2001*). Autorzy ww. badania nie przedstawili wyników dla pozostałych antygenów.

5.4.1.2. Bezpieczeństwo

Analiza wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionki *Infanrix®-IPV/Hib* w koadministracji z innymi szczepionkami wykazała, iż częstość występowania ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych była bardzo niska zarówno w okresie szczepienia pierwotnego (6,3% - 11,2% dzieci). W badaniu *Phua 2005* zarejestrowano 3 zgony. Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w publikacji nie odnotowano związku pomiędzy zgonami a podawanymi szczepionkami.

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne dotyczyły 14,7% - 17,3% zgłoszeń, ból stanowił 8,9-14,1 % zgłoszeń, natomiast zaczerwienienie 10,5-12,5% zgłoszeń (*Dagan 2000*). W badaniu *NCT01309646* miejscowe NOP raportowano u 63,8% dzieci, zaczerwienienie u 79% , a obrzęk u 58% dzieci.

Najczęściej raportowanymi uogólnionymi niepożądanymi odczynami po dwóch lub trzech dawkach szczepienia pierwotnego były drażliwość, senność, płacz oraz gorączka. Odczyny w 3. stopniu nasilenia występowały rzadko.

Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne odnotowano u 58,5% dzieci w badaniu *NCT01309646*.

Wyniki badań, w których zastosowano koadministrację *Infanrix®-IPV/Hib* ze szczepionkami przeciwko: WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu B wskazują, iż szczepionki koadministrowane wydają się nie mieć wpływu na uzyskaną odpowiedź immunologiczną na antygeny wchodzące w skład szczepionki *Infanrix®-IPV/Hib*, jak również na jej profil bezpieczeństwa.

5.5. Wysokoskojarzona szczepionka *Pentaxim®/Pentavac®* w koadministracji ze szczepionką przeciw WZW typu w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis, WZW typu B oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae typ b* u dzieci do 36 miesiąca życia – systematyczny przegląd badań

W wyniku systematycznego wyszukiwania odnaleziono 7 badań klinicznych (*Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011*) spełniających pierwotne kryteria włączenia do przeglądu. 3 z nich to randomizowane badania kliniczne (*Mallet 2000, Capeding 2008, Tregnaghi 2011*), pozostałe (*Kanra 2000, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011*) to badania interwencyjne typu *single-arm*.

Włączone do przeglądu badania nieznacznie różniły się schematem dawkowania: szczepienie pierwotne przyjmowały dzieci w wieku: 4,6,10 tygodni (*Madhi 2011*) 2,3,4 msc (*Kanra 2000*); 6, 10, 14 tygodni (*Capeding 2008, Dutta 2009*) oraz 2,4,6 msc (*Mallet 2000, Thisyakorn 2010, Tregnaghi 2011*). W ramach szczepienia uzupełniającego dzieciom podawano szczepionkę

Pentaxim®/Pentavac® bez koadministracji szczepionką przeciwko WZW typu B (Dutta 2009, Madhi 2011, Thisyakorn 2010, Tregnaghi 2011), zatem wyniki uzyskane po szczepieniu uzupełniającym zamieszczono w odrębnym rozdziale. Schematy dawkowania były zgodne z ChPL preparatu Pentaxim®/Pentavac®.

Okres obserwacji w większości badań wynosił 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki szczepienia – jedynie w badaniu Madhi 2011 okres obserwacji był dłuższy i wynosił 6 msc po ostatniej dawce szczepienia.

5.5.1.1. Immunogenność

Wskaźniki seroprotekcji u dzieci, które przyjęły trzy dawki szczepienia pierwotnego dla antygenów błonicy, polio typu I, II, WZW typu B mieściły się w zakresie: 96,2-100% we wszystkich analizowanych badaniach (Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011). U wszystkich dzieci odnotowano zabezpieczający poziom przeciwciał anty-tężec oraz anty-polio typu III. Poziom przeciwciał dla antygeny Hib (PRP $\geq 0,15$ $\mu\text{g/ml}$) uzyskało 94,5% (Mallet 2000) – 99% (Capeding 2008) dzieci poddanych szczepieniu pierwotnemu.

W odniesieniu do antygenów krztuśca wskaźnik odpowiedzi na szczepienie wynosił odpowiednio 92,9-98,9% dla toksoidu krztuścowego oraz 92,9-98,9% dla pertaktyny.

5.5.1.2. Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa stosowania szczepionki obejmowała niepożądane odczyny poszczepienne ogółem, ciężkie, miejscowe, uogólnione oraz niespodziewane NOP.

Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem wystąpiły u 66,7% (Thisyakorn 2010) – 98,4% (Tregnaghi 2011) szczepionych dzieci, natomiast ciężkie NOP u 0% (Kanra 2000) – 9,4% (Madhi 2011) dzieci.

Miejscowe NOP oceniane we włączonych do przeglądu badaniach to: ból, zaczerwienienie/rumień, obrzęk, stwardnienie skóry. Częstość występowania ww odczynów nieznacznie różniła się pomiędzy analizowanymi badaniami.

Do najczęściej obserwowanych uogólnionych NOP należały: drażliwość, niepohamowany płacz, senność oraz gorączka. Rzadziej odnotowywano występowanie wymiotów, biegunki, bezsenności.

Miejscowe i uogólnione NOP w 3 stopniu nasilenia występowały bardzo rzadko.

Wystąpienie niespodziewanych odczynów poszczepiennych odnotowano u 22,3% (Tregnaghi 2011) – 73,1% (Madhi 2011). Nieliczne zostały uznane za związane ze szczepieniem (u 3,5% w badaniu Tregnaghi 2011; 1 zdarzenie w badaniu Dutta 2009 oraz dwa zdarzenia w badaniu Capeding 2008).

6.DODATKOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

6.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest ukazanie pełnego profilu bezpieczeństwa analizowanej interwencji, jaką jest pięciowalentna wysokoskojarzona szczepionka Infanrix®-IPV/Hib poprzez zidentyfikowanie niepożądanych odczynów poszczepiennych najczęściej występujących, ciężkich, ujawniających się w długim okresie obserwacji.

6.2. Definiowanie problemu decyzyjnego i zakres oceny

Autorzy niniejszego opracowania dokonali obszernego przeszukania dostępnych materiałów w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu niepożądanych odczynów poszczepiennych związanych z zastosowaniem szczepionki Infanrix®-IPV/Hib.

Wybór i zakres niepożądanych odczynów poszczepiennych uwzględniony w analizie zgodnie z zaleceniami AOTM [1] przedstawiono w oparciu o informacje zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatu Infanrix®-IPV/Hib [2]. Dodatkowo zgodnie z minimalnymi wymaganiami jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją [8] przeszukano również strony internetowe następujących instytucji zajmujących się monitorowaniem bezpieczeństwa leku: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów medycznych i Produktów Biobójczych [12], European Medicines Agency [3], Food and Drug Administration [4]. Przeszukano także internetowe bazy danych dotyczące bezpieczeństwa: Double Check MD (www.doublecheckmd.com) [6], RX List – The Internet Drug Index (www.rxlist.com) [9] oraz dane zgromadzone w systemie VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*) (<http://vaers.hhs.gov/index>) [13]. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: 04 – 07.06.2013 r.

W toku przeszukiwania systematycznego odnaleziono również badania obserwacyjne niespełniające kryteriów włączenia do analizy, jednakże raportujące dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania Infanrix®-IPV/Hib. Wyniki opisywanych publikacji zostały omówione w niniejszym rozdziale.

6.3. Wybór i uzasadnienie uwzględnionych w analizie niepożądanych odczynów poszczepiennych

W oparciu o dane z zakresu bezpieczeństwa szczepionki pięcioskładnikowej Infanrix®-IPV/Hib dostępne w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) dla preparatu Infanrix®-IPV/Hib [2] dokonano identyfikacji najczęstszych niepożądanych odczynów poszczepiennych, zgłaszanych podczas podawania preparatu Infanrix®-IPV/Hib. Do najczęściej obserwowanych niepożądanych odczynów poszczepiennych (>1/10 przypadków) zaliczono: rozdrażnienie, nietypowy płacz, niepokój, senność, utrata łaknienia, ból, zaczerwienienie, zlokalizowany obrzęk (≤ 50 mm), gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$). W ramach prowadzonych badań post-marketingowych dla preparatu Infanrix®-IPV/Hib zaobserwowano wystąpienie: drgawek, zapaści, oraz stanów podobnych do wstrząsu, jak również reakcji alergicznych, obrzęków całej kończyny, do której podano szczepionkę, trombocytopenii, bezdechu, obrzęku naczyniowo-nerwowego (Tabela 2).

Tabela 2.
Charakterystyka niepożądanych odczynów poszczepiennych zawartych w ChPL dla preparatu Infanrix®-IPV/Hib [2]

<i>System Organ Class</i>	Bardzo często ($>1/10$)	Często ($>1/100$ do $<1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $<1/100$)
Dane z badań klinicznych			
Zaburzenia psychiczne	rozdrażnienie, nietypowy płacz, niepokój	-	-
Zaburzenia związane z układem nerwowym	senność	-	-
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	-	biegunka, wymioty	-
Krew i układ limfatyczny	-	-	uogólnione powiększenie węzłów chłonnych
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	utrata łaknienia	-	-
Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania	ból, zaczerwienienie, zlokalizowany obrzęk (≤ 50 mm), gorączka ($\geq 38^{\circ}\text{C}$)	stwardnienie, zlokalizowany obrzęk (> 50 mm)*	gorączka ($\geq 39,5^{\circ}\text{C}$), zmęczenie, rozlany obrzęk kończyny, obejmujący czasami sąsiadujący staw
Infekcje i zarażenia	-	-	zakażenie górnych dróg oddechowych
Zaburzenia oddechowe oraz ze strony klatki	-	-	kaszel, zapalenie oskrzeli,

piersiowej i śródpiersia			wodnisty wyciek z nosa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	-	-	wysypka, pokrzywka
Dane z badań post-marketingowych			
Zaburzenia związane z układem nerwowym	drgawki (z gorączką lub bez gorączki), zapaść lub stan podobny do wstrząsu (epizod hipotensyjno-hiporeaktywny)		
Zaburzenia immunologiczne	reakcje alergiczne w tym reakcje anafilaktyczne** i anafilaktoidalne		
Krew i układ limfatyczny	trombocytopenia***		
Zaburzenia ogólnoustrojowe oraz związane z miejscem podania	obrzęk całej kończyny, do której podano szczepionkę, pęcherzyki w miejscu podania		
Zaburzenia skórne i tkanki podskórnej	obrzęk naczyniowo-nerwowy**		
Zaburzenia oddechowe oraz ze strony klatki piersiowej i śródpiersia	bezdech (u bardzo niedojrzałych wcześniaków)**		

* wystąpienie obrzęku po dawce uzupełniającej jest bardziej prawdopodobne u dzieci, którym jako szczepienie pierwotne podano szczepionkę z acelularną składową krztuśca, w porównaniu z dziećmi zaszczepionymi szczepionką zawierającą pełnokomórkową składową krztuśca. Odczyny te ustępują średnio po 4 dniach.
 zgłaszane po szczepieniu preparatami GSK zawierającymi składni DTPa.*zgłaszane po szczepionkach przeciw (D) oraz (T).

6.4. Niepożądane odczyny poszczepienne zidentyfikowane na podstawie baz danych dotyczących bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, FDA oraz EMA nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania Infanrix®-IPV/Hib. Niepożądanych odczynów poszczepiennych związanych z ocenianą interwencją nie zidentyfikowano również w internetowej bazie danych *Double Check MD* oraz *RX List* jak również *Vaccine Adverse Event Reporting System*.

6.5. PSUR (*Periodic Safety Update Report*)

Na pełną ocenę bezpieczeństwa stosowania analizowanej interwencji składają się obok wyników badań przedklinicznych i klinicznych również okresowe raporty o bezpieczeństwie (PSUR). Dokument PSUR dla ocenianej interwencji nie został dostarczony przez Zleceniodawcę.

„Dane dotyczące odnotowanych objawów niepożądanych w trakcie stosowania produktu leczniczego Infanrix®-IPV/Hib są stale monitorowane oraz przedstawiane w postaci dokumentów – *Periodic Safety Update Report* (Okresowych Raportów Bezpieczeństwa) oraz raportów spontanicznych do odpowiednich agencji regulacyjnych w państwach gdzie ten produkt leczniczy jest zarejestrowany. Na tej podstawie tworzone są i modyfikowane opisy niepożądanych odczynów poszczepiennych w aktualnie zarejestrowanych drukach dla tego preparatu. Z dotychczasowych raportów bezpieczeństwa dostarczonych do władz regulacyjnych wynika pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla tego produktu leczniczego.”

6.6. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania Infanrix®-IPV/Hib w oparciu o odnalezione badania niespełniające kryteriów włączenia do części głównej przeglądu systematycznego

W wyniku systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano 4 badania zaprojektowane w celu oceny profilu bezpieczeństwa szczepionki Infanrix®-IPV/Hib stosowanej zarówno w populacji dzieci urodzonych w terminie (*Sun 2012* [11]) jak i u dzieci przedwcześnie urodzonych (*Pfister 2004* [7], *Schulzke 2005* [9], *Furck 2010* [5]). Mimo, iż subpopulacja dzieci urodzonych przedwcześnie nie jest zgodna z PICO dla analizowanej interwencji (szczepionka Infanrix®-IPV/Hib), celem poszerzenia profilu bezpieczeństwa zdecydowano o jej uwzględnieniu w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa.

Powyższe badania ze względu na niewielką populację dzieci włączonych do badania, jak i pobieżność w raportowaniu wyników stanowią jedynie uzupełniające źródło informacji o profilu bezpieczeństwa preparatu Infanrix®-IPV/Hib.

W próbie klinicznej *Pfister 2004* oceniano ryzyko bezdechu oraz bradykardii po podaniu pierwszej dawki Infanrix®-IPV/Hib w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych, które po urodzeniu wymagały hospitalizacji ze względu na ich stan zdrowia. Łączna liczba szczepionych dzieci,

u których zaobserwowano wystąpienie bezdechu wynosiła 12/78 (15%). Podobnie bradykardię raportowano u 16/78 (20%) szczepionych. Większość z zaobserwowanych niepożądanych odczynów poszczepiennych miała charakter łagodny lub umiarkowany. Dodatkowo, zaobserwowano nieznaczne wahania temperatury ciała. U 3 szczepionych dzieci temperatura ciała wzrosła do wartości $\geq 38^{\circ}\text{C}$. Nie odnotowano przypadków wzrostu temperatury ciała powyżej $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Podsumowując, podanie pierwszej dawki Infanrix®-IPV/Hib może wiązać się z przejściowym ryzykiem nasilenia już istniejących zaburzeń oddychania oraz zwiększać ryzyko pojawienia się nowych przypadków bezdechu oraz bradykardii. Ryzyko wystąpienia ww. niepożądanych odczynów poszczepiennych jest kilkukrotnie wyższe w przypadku dzieci znajdujących się w ciężkim stanie klinicznym przed immunizacją.

W badaniu retrospektywnym *Schulzke 2005* oceniano ryzyko nawrotu lub nasilenia bezdechu lub bradykardii po podaniu pierwszej dawki szczepionki skojarzonej (Infanrix hexa® lub Infanrix®-IPV/Hib) u dzieci urodzonych przedwcześnie, u których wystąpiła konieczność hospitalizacji ze względu na pojawiające się zaburzenia oddychania. Nawrót lub nasilenie bezdechu lub bradykardii (AB) definiowano jako nawrót lub co najmniej 50% wzrost częstości nasilenia epizodów AB w okresie do 72h po szczepieniu w porównaniu do analogicznego okresu sprzed szczepienia. W okresie obserwacji wynoszącym 72h po immunizacji u 7/53 (13%) szczepionych odnotowano nawrót lub nasilenie liczby epizodów AB (mediana: 6; zakres 2-33). Analizując wyniki pod kątem rodzaju przyjętej szczepionki odnotowano, iż u 12/46 (26%) dzieci poddanych szczepieniu Infanrix®-IPV/Hib raportowano wystąpienie analizowanego punktu końcowego. Pierwsze przypadki nasilenia AB odnotowano od 8 do 24h po podaniu szczepionki. Pięcioro dzieci wymagało wielokrotnej (powtarzalnej) stymulacji dotykowej, u trzech z nich wystąpiła konieczność podania tlenu. Dodatkowo u jednego dziecka konieczne było wykonanie resuscytacji oraz wentylacji ze względu na przedłużającą się bradykardię oraz bezdech a także wystąpienie hipoksemii. Nie raportowano potrzeby ponownego zastosowania terapii kofeiną, jak również zastosowania pompy powietrza (CPAP) i re-intubacji. Częstość występowania gorączki po podaniu szczepionki (temperatura ciała $>38^{\circ}\text{C}$) była wyższa w grupie dzieci, u których po podaniu szczepionki stwierdzono wystąpienie zaburzeń oddychania. U dzieci, u których stwierdzono gorączkę nie odnotowano przypadków późniejszego wystąpienia sepsy lub towarzyszących infekcji.

W badaniu obserwacyjnym *Furck 2010* oceniano ryzyko wystąpienia niepożądanych odczynów poszczepiennych, w szczególności gorączki, reakcji w miejscu iniekcji oraz zaburzeń układu krążenia i oddechowego - w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych po podaniu szczepionek skojarzonych (Infanrix hexa®, Infanrix®-IPV/Hib oraz Prevenar®). Łącznie zaszczepiono 473 przedwcześnie urodzonych dzieci. Liczebność grupy, której podano tylko Infanrix®-IPV/Hib wynosiła 162 dzieci. Wśród dzieci szczepionych Infanrix®-IPV/Hib odnotowano 8/162 (4,9%) przypadków ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych związanych z mózgiem, w tym przypadków krwawienia dokomorowego w stopniu nasilenia 3/4. Okołołokomorowe rozmiękanie istoty białej wystąpiło u 7/162 (4,3%) szczepionych, bezdech obserwowano u 10/162 (6,2%) dzieci, podczas gdy bradykardię u 9/162 (5,7%) szczepionych.

W analizie *Sun 2012* oceniano ryzyko wystąpienia drgawek gorączkowych oraz padaczki u dzieci urodzonych w terminie, którym podano Infanrix®-IPV/Hib zgodnie z obowiązującym w danym kraju schematem szczepień. Łącznie, u 12% szczepionych odnotowano wystąpienie drgawek

gorączkowych przed ukończeniem 18 miesiąca życia. Ryzyko wystąpienia drgawek gorączkowych było istotnie statystycznie wyższe w dniu przyjęcia pierwszej (HR = 6,02 [2,86; 12,65]) oraz drugiej (HR = 3,94 [21,8; 7,10]) dawki szczepionki. W okresie obserwacji wynoszącym siedem lat odnotowano 2117 przypadków padaczki u szczepionych dzieci. Ryzyko wystąpienia padaczki u dzieci szczepionych w okresie od 3 do 15 miesięcy było znacząco niższe w porównaniu z grupą dzieci nieszczepionych (HR = 0,63 [0,50; 0,79]). W późniejszym okresie czasu ryzyko to było porównywalne w obu analizowanych grupach (HR = 1,01 [0,66; 1,56]).

7. WNIOSKI

Szczepienie niemowląt przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, poliomyelitis i chorobom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b jest zalecane w większości krajów Europy oraz wchodzi w skład polskiego Programu Szczepień Ochronnych (PSO). Szczepionki skojarzone, zawierające kilka antygenów w jednym preparacie, są obecnie powszechnie akceptowane, jako skuteczny sposób zapewniania ochrony przed kilkoma chorobami jednocześnie. Ze względu na fakt, iż coraz większa liczba chorób wieku dziecięcego, przeciwko którym zaleca się szczepienie już niemowląt, sprawiła, że kalendarz szczepień staje się coraz bardziej złożony i przepełniony. Szczepionki skojarzone są dobrym sposobem na uproszczenie programu szczepień i poprawę poziomu ich realizacji, ze względu na możliwość zredukowania liczby wizyt niezbędnych do realizacji wszystkich szczepień w ramach PSO. Dodatkową zaletą szczepionek poliwalentnych jest bezkomórkowy składnik krztuśca, który jest lepiej tolerowany niż postać komórkowa tych bakterii zawarta w tradycyjnych szczepionkach. Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego przez firmę PBS DGA na reprezentatywnej grupie rodziców, lekarzy i pielęgniarek wskazują, iż obecnie blisko 2/3 rodziców decyduje się na zaszczepienie dziecka płatną szczepionką skojarzoną. Wśród powodów swojej decyzji rodzice wymieniają m.in.: chęć zaoszczędzenia dziecku bólu, brak zgody na wielokrotne iniekcje podczas jednej wizyty oraz zalecenia lekarza (*Bernatowska E., Szczepionki wysokoskojarzone - nowy plan strategiczny dla szczepień obowiązkowych w Programie Szczepień Ochronnych, Standardy Medyczne-pediatrica, 2001, tom 8, nr 6*). Analizowana interwencja – *Infanrix®-IPV/Hib* - jest wysokoskojarzoną szczepionką stosowaną w Europie w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych przez bakterie *Haemophilus influenzae* typ b.

Celem niniejszego przeglądu jest odpowiedź na pytanie: czy wysokoskojarzona szczepionka *Infanrix®-IPV/Hib* stosowana w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych bakterią *Haemophilus influenzae* typ b u dzieci do 36. miesiąca życia w schemacie 3+1 charakteryzuje się większą immunogennością oraz jest bezpieczniejsza w porównaniu ze szczepionkami podawanymi w ramach PSO (skojarzona szczepionka przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi (komponenta pełnokomórkowa, DTPw), monowalentne szczepionki przeciwko: zakażeniom Hib oraz poliomyelitis) oraz w porównaniu z wysokoskojarzoną szczepionką *Pentaxim®/Pentavac®*?

W wyniku przeprowadzenia systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, w których szczepionka *Infanrix®-IPV/Hib* była bezpośrednio porównywana z PSO (Programem Szczepień Ochronnych). A zatem nie ma możliwości przeprowadzenia analizy porównującej szczepionkę *Infanrix®-IPV/Hib* ze szczepionkami wchodzącymi w skład PSO.

Ponadto brak jest badań oceniających immunogenność oraz bezpieczeństwo stosowania szczepionek wchodzących w skład PSO (trójwalentna szczepionka DTPw, monowalentne szczepionki przeciwko: WZW typu B, zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b, poliomyelitis – szczepionka inaktywowana), a przy tym ekspert medyczny wskazuje na trudności

z przeprowadzeniem takich badań klinicznych ze względu na obecność w tym schemacie pełnokomórkowej szczepionki przeciw krztuścowi.

Nie odnaleziono również analogicznych badań dla porównania Infanrix®-IPV/Hib vs Pentaxim®/Pentavac®. Autorzy niniejszego raportu zdecydowali, zatem o przeprowadzeniu przeglądów systematycznych w celu ukazania immunogenności oraz bezpieczeństwa stosowania porównywanych szczepionek, również w koadministracji z innymi szczepionkami, które mogą być stosowane u dzieci do 36. miesiąca życia.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 badań, które włączono do przeglądu systematycznego dla szczepionki Infanrix®-IPV/Hib: 4 randomizowane badania kliniczne (*Dagan 1997, Halperin 1999, Lin 2003, Schmitt 2003*), jedno badanie obserwacyjne (*Whelan 2012*) oraz jedną publikację prezentującą wyniki dwóch badań typu *single-arm* (*Dagan 2001*). Stosowanie szczepionki Infanrix®-IPV/Hib u dzieci do 36 miesiąca w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, poliomyelitis oraz zakażeń wywołanych bakterią *Haemophilus influenzae* typ b wykazuje dobrą odpowiedź na wszystkie analizowane antygeny. U większości dzieci poziomy przeciwciał przekraczają wartości progowe, powszechnie uznawane za dobrze korelujące z ochroną przed zachorowaniem. Szczepionka jest dobrze tolerowana, a niepożądane odczyny poszczepienne zazwyczaj są łagodne i o przemijającym charakterze. Bardzo rzadko odnotowywane są NOP o dużym nasileniu zarówno po iniekcjach podawanych w ramach szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego.

Dziesięć badań klinicznych (*Carlsson 1998, Lagos 1998, Mallet 2004, Dutta 2009, Li 2011, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Treghnaghi 2011, Panchareon 2012, Yüksel 2012*) odnalezionych w wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania spełniało kryteria włączenia do przeglądu systematycznego dla szczepionki Pentaxim®/Pentavac®. Badania *Carlsson 1998, Lagos 1998, Li 2011, Treghnaghi 2011* to randomizowane próby kliniczne, *Mallet 2004, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, oraz Panchareon 2012* to badania typu *follow-up* bez grupy kontrolnej, natomiast badanie *Yüksel 2012* to badanie obserwacyjne. Wyniki uwzględnionych w przeglądzie systematycznym badań wykazały, iż stosowanie szczepionki Pentaxim®/Pentavac® również zapewnia wysoką odpowiedź immunologiczną w odpowiedzi na wszystkie analizowane antygeny. Szczepionka stosowana w schemacie szczepienia pierwotnego, jak i uzupełniającego jest dobrze tolerowana.

Przedstawione w przeglądach systematycznych wyniki badań wskazują na porównywalną immunogenność oraz profil bezpieczeństwa obu analizowanych szczepionek (Infanrix®-IPV/Hib, Pentaxim®/Pentavac®). Powyższy wniosek nie jest potwierdzony badaniami bezpośrednio porównującymi obie analizowane szczepionki (Infanrix®-IPV/Hib vs Pentaxim®/Pentavac®), a jedynie oparty na wynikach przeglądów systematycznych badań dla każdej ze szczepionek osobno.

Wyniki przedstawione w przeglądach badań, w których porównywane opcje terapeutyczne stosowane były w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B oraz w których zastosowano koadministrację Infanrix®-IPV/Hib ze szczepionkami przeciwko: WZW typu A, pneumokokom i rotawirusom oraz rotawirusom i WZW typu B wskazują, iż szczepionki

koadministrowane wydają się nie mieć wpływu na uzyskaną odpowiedź immunologiczną na antygeny wchodzące w skład szczepionek Infanrix®-IPV/Hib oraz Pentaxim®/Pentavac®.

Również profile bezpieczeństwa ww. szczepionek podawanych w koadministracji z uwzględnionymi w badaniach szczepionkami i podawanych samodzielnie nie różnią się w sposób zauważalny.

Należy podkreślić, iż w przypadku żadnej ze szczepionek nie była możliwa ocena skuteczności klinicznej rozumianej jako redukcja ryzyka zachorowania (1 - RR) w długim okresie po zastosowanej immunizacji w porównaniu do populacji nieszczepionej [29]. Niemniej jednak w rozdziale 9.6 niniejszego dokumentu przedstawiono dane dotyczące skuteczności klinicznej szczepionki Infanrix-DTPa, której skład w odniesieniu do komponenty krztuścowej jest taki sam jak w przypadku szczepionki Infanrix®-IPV/Hib. Wydaje się zatem, iż wnioskowanie dotyczące szczepionki Infanrix®-DTPa może zostać rozszerzone na ocenianą interwencję.

Ponadto w rozdziale 9.7 niniejszej analizy zaprezentowano dane dotyczące skuteczności szczepionek z grupy Infanrix w zakresie zapobiegania zakażeniom wywołanym Hib.

7.1. Wnioski z dodatkowej oceny bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż szczepionka Infanrix®-IPV/Hib podawana w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego jest bezpieczna oraz dobrze tolerowana.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL preparatu Infanrix®-IPV/Hib do najczęściej występujących niepożądanych odczynów poszczepiennych (>1/10 przypadków) zaliczono: rozdrażnienie, nietypowy płacz, niepokój, sennaść, utratę łaknienia, ból, zaczerwienienie, zlokalizowany obrzęk (≤50 mm) oraz gorączkę (≥38°C). Ponadto, w ramach prowadzonych badań post-marketingowych dla preparatu Infanrix®-IPV/Hib zaobserwowano wystąpienie: drgawek, zapaści, oraz stanów podobnych do wstrząsu, jak również reakcji alergicznych, obrzęków całej kończyny, do której podano szczepionkę, trombocytopenii, bezdechu, obrzęku naczyniowo-nerwowego.

Zgodnie z wynikami badań uwzględnionych w Dodatkowej Analizie Bezpieczeństwa dla preparatu Infanrix®-IPV/Hib (Rozdz. 6) podanie pierwszej dawki szczepionki może wiązać się z przejściowym ryzykiem nasilenia już istniejących zaburzeń oddychania oraz zwiększać ryzyko pojawienia się nowych przypadków bezdechu oraz bradykardii. Ryzyko wystąpienia ww. niepożądanych odczynów poszczepiennych jest kilkukrotnie wyższe w przypadku dzieci znajdujących się w ciężkim stanie klinicznym przed immunizacją. U dzieci przedwcześnie urodzonych oraz z małą masą urodzeniową (<1500 g) szczepionka jest generalnie dobrze tolerowana. W warunkach badania klinicznego odnotowano w tej populacji dzieci występowanie zaburzeń oddechowych (nasilenie lub nawrót bezdechu lub bradykardii) po podaniu pierwszej dawki szczepienia, z których większość wymagała interwencji medycznej, jednakże nie miała poważnych konsekwencji. Możliwe jest również występowanie niepożądanych odczynów poszczepiennych ze strony układu krążeniowo-oddechowego. Szczepienie może być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia drgawek

gorączkowych w dniu podania pierwszych dwóch dawek szczepionki, chociaż bezwzględne ryzyko ich wystąpienia pozostaje niewielkie oraz nie zwiększa ryzyka wystąpienia padaczki.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL preparatu Infanrix®-IPV/Hib, zbieżnymi z wynikami analizowanych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa badań, ze względu na ryzyko wystąpienia bezdechu zalecane jest monitorowanie czynności oddechowych przez 48-72 godzin po podaniu szczepionki bardzo niedojrzałym wcześniakom (urodzonym ≤ 28 . tygodnia ciąży). Jednakże, ze względu na korzyści wynikające ze szczepienia tej grupy niemowląt, nie należy ze szczepienia rezygnować, ani go odradzać.

Dokument PSUR dla ocenianej interwencji nie został dostarczony przez Zleceniodawcę. Przedstawiono jednakże informację, iż: „Dane dotyczące odnotowanych objawów niepożądanych w trakcie stosowania produktu leczniczego Infanrix®-IPV/Hib są stale monitorowane oraz przedstawiane w postaci dokumentów – *Periodic Safety Update Report* (Okresowych Raportów Bezpieczeństwa) oraz raportów spontanicznych do odpowiednich agencji regulacyjnych w państwach gdzie ten produkt leczniczy jest zarejestrowany. Na tej podstawie tworzone są i modyfikowane opisy niepożądanych odczynów poszczepiennych w aktualnie zarejestrowanych drukach dla tego preparatu. Z dotychczasowych raportów bezpieczeństwa dostarczonych do władz regulacyjnych wynika pozytywny stosunek korzyści do ryzyka dla tego produktu leczniczego.”

Wobec przedstawionych powyżej informacji, preparat Infanrix®-IPV/Hib można uznać za bezpieczny i dobrze tolerowany, a częstość oraz nasilenie pojawiających się niepożądanych odczynów poszczepiennym za niską, łagodną oraz przemijającą.

8. OGRANICZENIA

W ocenie ograniczeń niniejszego przeglądu należy uwzględnić cechy samej analizy (przyjęte kryteria włączenia i wykluczenia badań) oraz jakość dostępnych danych wejściowych, a także zakres analizy w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego.

Autorzy niniejszego przeglądu nie włączyli publikacji dostępnych jedynie w postaci abstraktów czy doniesień konferencyjnych ze względu na brak możliwości przeprowadzenia oceny wiarygodności tego typu badań. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione badania randomizowane spełniające predefiniowane kryteria włączenia do analizy. Bezpośrednie dowody z randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych są najlepszym źródłem wiedzy dotyczącej efektywności porównywanych technologii medycznych.

Istotnym ograniczeniem analizy jest nie przeprowadzenie porównania analizowanej szczepionki z komparatorem – PSO stosowanym w Polsce, ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wysokoskojarzoną szczepionkę Infanrix®-IPV/Hib ze szczepionkami stosowanymi w ramach PSO.

Ze względu na brak adekwatnych badań niemożliwe jest przeprowadzenie porównania analizy immunogenności oraz profilu bezpieczeństwa szczepionek Infanrix®-IPV/Hib vs Pentaxim®/Pentavac® w sposób bezpośredni, ani w sposób pośredni. Autorzy niniejszego opracowania uznali za uzasadnione przeprowadzenie przeglądów systematycznych dla obu szczepionek, jednakże wnioskowanie porównujące szczepionki w oparciu o przygotowane dokumenty jest mało wiarygodne oraz obarczone licznymi ograniczeniami.

Do niniejszego przeglądu włączono poza badaniami randomizowanymi także badania obserwacyjne oraz badania typu *single-arm* oraz kontrolowane próby kliniczne bez randomizacji, których wiarygodność jest niższa niż RCT. Powodem włączenia do analizy badań innych niż RCT była konieczność przedstawienia pełnej oceny immunogenności i bezpieczeństwa analizowanych szczepionek z uwzględnieniem wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu sformułowanych zgodnie z PICOS. Wiarygodność wewnętrzna randomizowanych badań klinicznych oceniona za pomocą skali Jadad została uznana za średnią (lub niską w przypadku jednego badania) ze względu na brak zaślepienia. Należy mieć jednak na uwadze, iż oceniane w analizie immunogenności punkty końcowe: współczynnik seroprotekcji, serokonwersji, odpowiedzi na szczepienie, GMT, GMC należą do obiektywnych, zatem informacja o otrzymywanej interwencji nie skutkowałą przeszacowaniami/niedoszacowaniami uzyskanych wyników. Wiarygodność badań innych niż RCT, które zostały uwzględnione w niniejszej analizie została przedstawiona w sposób opisowy ze względu na brak adekwatnej skali pozwalającej na jej ocenę.

Schemat szczepienia zastosowany w poszczególnych badaniach nieznacznie się różnił, należy mieć na uwadze, iż każdy z zastosowanych schematów szczepienia był zgodny z dawkowaniem zawartym w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla danego preparatu.

W dwóch badaniach włączonych do przeglądu systematycznego dla szczepionki Pentaxim®/Pentavac® nie podano nazwy zastosowanej szczepionki – autorzy niniejszego raportu

zdecydowali o włączeniu badań do analizy na podstawie przedstawionego w badaniach składu szczepionki oraz producenta preparatu.

Heterogeniczność dotycząca metody oceny uzyskania seroprotekcji w odniesieniu do przeciwciał anti-PRP (ELISA, test immunoenzymatyczny, test radioimmunizacyjny) w badaniach analizujących immunogenność szczepionki Pentaxim®/Pentavac® oraz fragmentaryczność danych (np. przedstawianie w poszczególnych badaniach jedynie informacji w postaci opisowej lub jedynie w odniesieniu do jednego z analizowanych antygenów) są również ograniczeniami niniejszej analizy.

Istotnym ograniczeniem analizy jest brak przedstawienia szczegółowych danych pochodzących z raportu PSUR traktującego o bezpieczeństwie analizowanej szczepionki.

9. DYSKUSJA

9.1. Wyszukiwanie

Ze względu na charakter przygotowywanego dokumentu „Wysokoskojarzone szczepionki [REDAKTOWANE] Infanrix-IPV/Hib® u dzieci do 36. miesiąca życia – przegląd systematyczny” [REDAKTOWANE] oraz sposób indeksacji uwzględnionych szczepionek w bazach informacji medycznej, na etapie projektowania strategii wyszukiwania publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań (badania RCT, obserwacyjne, postmarketingowe itd.) oraz języka publikacji.

Przy wyszukiwaniu badań pierwotnych sprawdzano również doniesienia ze źródeł innych niż bazy informacji medycznej, to jest doniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych. Przeprowadzono również konsultacje z producentami leku. Ponadto, przeszukano rejestry badań klinicznych tj. www.clinicaltrials.gov, celem identyfikacji dodatkowych badań z zastosowaniem szczepionki Infanrix®-IPV/Hib, których wyniki nie zostały dotychczas opublikowane.

W wyniku systematycznego wyszukiwania (niezależnie przez 2 osoby) nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących szczepionkę Infanrix®-IPV/Hib ze szczepionkami stosowanymi w ramach kalendarza szczepień (PSO). Nie zidentyfikowano również badań *head-to-head* dla porównania Infanrix®-IPV/Hib vs Pentaxim®/Pentavac®. Nie odnaleziono także adekwatnych badań pozwalających na przeprowadzenie porównania pośredniego.

W związku z powyższym zdecydowano o przygotowaniu przeglądów systematycznych uwzględniających badania z zastosowaniem szczepionki Infanrix®-IPV/Hib oraz Pentaxim®/Pentavac® u dzieci do 36. miesiąca życia.

Dodatkowo celem przedstawienia danych dotyczących wpływu szczepionek koadministrowanych na immunogenność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej interwencji (Infanrix®-IPV/Hib) oraz interwencji alternatywnej (Pentaxim®/Pentavac®) zdecydowano o przygotowaniu przeglądów systematycznych z uwzględnieniem badań z zastosowaniem obu ww. interwencji w koadministracji ze szczepionkami, które mogą być stosowane u dzieci do 36. miesiąca życia. W przypadku szczepionki (Pentaxim®/Pentavac®) zidentyfikowano jedynie badania dotyczące koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B. Dla ocenianej interwencji oprócz ww. skojarzenia odnaleziono badania, w których Infanrix®-IPV/Hib stosowana jest w koadministracji ze: szczepionkami przeciwko pneumokokom i rotawirusom (1 badanie), szczepionką przeciwko WZW typu A (2 badania) oraz szczepionkami przeciwko rotawirusom i WZW typu B (1 badanie).

Do przeglądu systematycznego z użyciem szczepionki Infanrix®-IPV/Hib włączono 4 randomizowane próby kliniczne: *Dagan 1997*, *Halperin 1999*, *Lin 2003*, *Schmitt 2003*; publikację opisującą 2 badania kliniczne typu *single-arm Dagan 2001* oraz badanie obserwacyjne *Whelan*

2012. W przeglądzie dotyczącym szczepionki Pentaxim®/Pentavac® uwzględniono 4 randomizowane badania kliniczne (*Carlsson 1998, Lagos 1998, Li 2011, Treghnaghi 2011*), 5 wieloośrodkowych badań klinicznych typu *follow-up* bez grupy kontrolnej (*Mallet 2004, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011 oraz Panchareon 2012*) oraz jedno badanie obserwacyjne (*Yüksel 2012*).

W powstałych przeglądach uwzględniono:

- a) 6 spełniało kryteria włączenia do systematycznego przeglądu badań z użyciem szczepionki Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu (uwzględniono wyniki z 3 badań);
- b) 4 badania do systematycznego przeglądu badań z zastosowaniem szczepionki Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji z innymi szczepionkami (m.in. przeciwko rotawirusom, WZW typu A, pneumokokom);
- c) 7 badań spełniało kryteria włączenia do przeglądu systematycznego z użyciem szczepionki Pentaxim®/Pentavac® w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B.

9.2. Wybór komparatora

Zgodnie z wytycznymi AOTM, komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być tzw. istniejąca praktyka, czyli sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną [1].

W Polsce istniejącą praktyką w analizowanych wskazaniach, objętą refundacją ze środków budżetowych płatnika publicznego jest obowiązek szczepień zgodny z Programem Szczepień Ochronnych (PSO) ustalany corocznie przez Głównego Inspektora Sanitarnego. Zgodnie z PSO obowiązkowe szczepienia ochronne przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis*, WZW typu B (wirusowe zapalenie wątroby typu B) oraz zakażeniom wywoływanych bakterią *Haemophilus influenzae* typ b (Hib) wykonuje się podczas dwóch pierwszych lat życia dziecka [6].

Zatem najwłaściwszym podejściem wydaje się być przeprowadzenie porównania immunogenności oraz bezpieczeństwa szczepionki Infanrix®-IPV/Hib vs podanie (zgodnie z PSO) skojarzonej szczepionki DTPw (*diphtheria* - błonica, *tetanus* - tężec, *pertussis* - krztusiec) oraz osobnych iniekcji szczepionek monowalentnych IPV (inaktywowana *poliomyelitis*) oraz Hib. Powyższy schemat uodpamiania oparty o Program Szczepień Ochronnych jest zgodny z zaleceniami *Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych (ACIP - Advisory Committee on Immunization Practices)* [3].

Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż szczepienie dzieci zgodnie ze schematem obowiązującym w oparciu o kalendarz obowiązkowych szczepień ochronnych wiąże się z koniecznością przeprowadzenia licznych iniekcji, co stawia rodziców przed wyborem pomiędzy zakupem niefinansowanych szczepionek skojarzonych a dodatkowymi wizytami oraz wielokrotnymi iniekcjami, które mogą powodować stres u dzieci.

Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego przez firmę PBS DGA [2] na reprezentatywnej grupie rodziców, lekarzy i pielęgniarek wskazują, iż obecnie blisko 2/3 rodziców decyduje się na zaszczepienie dziecka płatną szczepionką skojarzoną. Wśród powodów swojej decyzji rodzice wymieniają m.in.: chęć zaoszczędzenia dziecku bólu, brak zgody na wielokrotne iniekcje podczas jednej wizyty oraz zalecenia lekarza. Potwierdzają to wypowiedzi lekarzy i pielęgniarek. Jednocześnie dla ponad 84% rodziców, którzy nie zdecydowali się na zakup szczepionki skojarzonej przyczynę stanowiła wysoka cena preparatu [2].

Poza redukcją stresu u dzieci stosowanie szczepionek skojarzonych pozwala ponadto na wysoce skuteczną i szybką realizacją bardzo rozbudowanego w pierwszych dwóch latach życia programu szczepień, zwłaszcza u dzieci z większymi opóźnieniami w zakresie uodpornienia. Szczególnie istotna jest możliwość przeprowadzenia wszystkich szczepień zgodnie z aktualnym kalendarzem na drodze pojedynczych iniekcji u dzieci we wczesnym okresie życia, przyczyniając się do mniejszych i rzadziej występujących niepożądanych odczynów poszczepiennych. Dodatkową zaletą szczepionek poliwalentnych jest bezkomórkowy składnik krztuśca, który jest lepiej tolerowany niż postać komórkowa tych bakterii zawarta w tradycyjnych szczepionkach [3,4].

Mając na uwadze powyższe, zdecydowano o poszerzeniu analizy o porównanie szczepionki wysoce skojarzonej Infanrix®-IPV/Hib z inną pięciowalentną szczepionką przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* oraz zakażeniom wywołanym przez Hib.

W Polsce zarejestrowane są obecnie trzy szczepionki pięciowalentne: Infanrix®-IPV/Hib (oceniana interwencja), Pentaxim® oraz Infanrix penta® [5]. Żadna z wymienionych interwencji nie jest finansowana ze środków publicznych [6]. Ponadto, zgodnie z informacją zamieszczoną na stronie internetowej EMA [30] szczepionka Infanrix penta® nie jest obecnie dopuszczona do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

Szczepionka Infanrix penta® zawiera antygeny błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz WZW typu B. Pozostałe wyżej wymienione szczepionki skojarzone, czyli preparat Infanrix®-IPV/Hib i Pentaxim® zawierają, podobnie jak interwencja oceniana, antygeny: błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz Hib.

Zgodnie z danymi *IMS Health*, udostępnionymi przez Zleceniodawcę, w sprzedaży znajdują się obecnie tylko 2 ze wskazanych preparatów: Infanrix®-IPV/Hib oraz Pentaxim®.

Zatem w oparciu o przeanalizowane informacje na temat polskich i zagranicznych standardów postępowania profilaktycznego przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, *poliomyelitis* oraz zakażeniom wywołanym bakterią *Haemophilus influenzae* typ b u noworodków i dzieci, po uwzględnieniu wytycznych AOTM oraz dostępnych badań klinicznych, głównym komparatorem dla ocenianej interwencji (szczepionka Infanrix®-IPV/Hib) jest aktualny Program Szczepień Ochronnych. Dodatkową adekwatną technologią opcjonalną jest szczepionka pięciowalentna Pentaxim®. Wybór komparatorów został potwierdzony przez eksperta medycznego.

9.3. Wiarygodność zewnętrzna

Włączanie pacjentów do badania opiera się na ściśle sprecyzowanych kryteriach, które są często rygorystyczne. Kryteria te muszą być rozpatrywane przed ekstrapolowaniem wyników badania na populację generalną. Z tego względu istotne jest, aby oceniać podobieństwo pomiędzy badaną populacją a populacją docelową, biorąc pod uwagę cechy kliniczne i demograficzne pacjentów. Wiarygodność zewnętrzna dotyczy możliwości uogólniania wniosków z badania tj. w jakim stopniu wnioski wyciągnięte na podstawie badanej próby można odnieść do większej populacji w dłuższym horyzoncie czasowym i w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dzieci, które zgodnie z obowiązującym w Polsce prawem obejmuje się szczepieniami ochronnymi w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego w profilaktyce błonicy, tężca, krztuśca, *poliomyelitis* oraz zakażeń wywołanych przez *Haemophilus influenzae* typ b, w okresie do 36 miesiąca życia (określona w PICO). Jest to populacja zgodna z populacją zawartą w Charakterystyce Produktu Leczniczego dla preparatów: Infanrix®-IPV/Hib oraz Pentaxim®.

Przyjęty w badaniach włączonych do niniejszej analizy schemat podawania szczepionek (3 dawki w ramach szczepienia pierwotnego i 1 dawka w ramach szczepienia uzupełniającego) jest zgodny z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatów Infanrix®-IPV/Hib i Pentaxim®.

Definicje punktów końcowych w badaniach klinicznych oceniających efektywność kliniczną szczepionek zależą od charakterystyki schorzenia a także cech potencjalnej szczepionki. Ogólnie, celem szczepienia jest prewencja rozwoju choroby lub złagodzenie jej przebiegu jednakże nie zawsze zapobieganie zakażeniu.

Zdaniem eksperta medycznego weryfikacja skuteczności szczepionki rozumianej, jako zapobieganie chorobie (redukcji ryzyka zachorowania) jest możliwa dopiero w trakcie rutynowej praktyki klinicznej w długim okresie obserwacji.

Uważa się jednak, iż w odniesieniu do szczepionek skojarzonych, w tym Infanrix®-IPV/Hib oraz Pentaxim® dla większości analizowanych antygenów, odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na szczepienie stanowi dobry surogat efektywności klinicznej szczepionek. Tylko w przypadku krztuśca dużo trudniejsze do interpretacji są różnice w odsetkach dzieci, które odpowiedziały na szczepienie ze względu na brak korelacji pomiędzy stężeniem przeciwciał w surowicy, a ochroną przed zachorowaniem [7].

Zarówno seroprotekcja jak i średnia geometryczna stężenia (GMC) lub miana (GMT) swoistych przeciwciał w surowicy znajdują się wśród surogatów, właściwych do oceny w badaniach klinicznych z użyciem szczepionek, wymienianych przez ekspertów EMA.

Zastosowany w badaniach czas obserwacji (1 miesiąc od iniekcji) wydaje się być słuszny i wystarczający do przedstawienia immunogenności (w oparciu o seroprotekcję, GMT/GMC) oraz profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Duża liczebność próby, adekwatne punkty końcowe oraz zgodność populacji i schematu dawkowania szczepionek z założonymi w schemacie PICO, pozwalają na stwierdzenie, iż uzyskane

wyniki mają duże odniesienie do populacji generalnej, a zatem charakteryzują się wysoką wiarygodnością zewnętrzną.

9.4. Wiarygodność wewnętrzna

W procesie oceny wiarygodności włączonych badań przyporządkowywano im odpowiednie współczynniki wiarygodności przy użyciu skali Jadad (zgodnie z zasadami EBM).

Włączone do systematycznego przeglądu badań z zastosowaniem szczepionki Infanrix®-IPV/Hib cztery próby kliniczne: *Dagan 1997*, *Halperin 1999*, *Lin 2003*, *Schmitt 2003* oznaczone zostały zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych numerem II A. Są to kontrolowane próby kliniczne z randomizacją zapewniającą równowagę czynników zakłócających pomiędzy porównywanymi grupami. Wszystkie ww. badania zostały ocenione na 3 punkty w skali Jadad na 5 możliwych, co oznacza, iż badania te charakteryzują się średnią wiarygodnością. Autorzy powyższych badań przedstawili opis metody randomizacji oraz utratę dzieci z badania. W 2 analizowanych próbach klinicznych do alokacji pacjentów do poszczególnych grup wykorzystano komputerowo generowaną listę kodów randomizacyjnych, w pozostałych przypadkach skorzystano z tabeli liczb losowych oraz z algorytmu liczb pseudolosowych. Autorzy publikacji nie przedstawili jednak informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Wszystkie próby kliniczne były badaniami typu *open*, jednakże w badaniu *Dagan 1997* w sposób zaślepiony przeprowadzono analizę serologiczną próbek krwi.

W ww. badaniach według autorów niniejszego przeglądu analiza ITT nie została zachowana w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji (jedynie w badaniu *Schmitt 2003* oceniano bezpieczeństwo u wszystkich randomizowanych dzieci).

Pozostałe włączone do przeglądu badania to: badanie bez grupy kontrolnej (*Dagan 2001*) oraz badanie opisowe *Whelan 2012*, cechujące się zdecydowanie niższą wiarygodnością wewnętrzną niż badania RCT.

W przeglądzie badań z zastosowaniem szczepionki Pentaxim®/Pentavac® uwzględniono łącznie 10 badań klinicznych, z czego 4 to randomizowane próby kliniczne. Badania *Carlsson 1998* i *Lagos 1998*, *Treghnaghi 2011* zostały ocenione na 3 punkty w skali Jadad, co oznacza, iż charakteryzują się średnią wiarygodnością. W badaniach tych zastosowano randomizację blokową. Natomiast badanie *Li 2011* to próba kliniczna o niskiej wiarygodności (2 punkty w skali Jadad). Autorzy powyższego badania nie przedstawili szczegółowego opisu metody alokacji dzieci do poszczególnych grup.

Według autorów niniejszego dokumentu w badaniach włączonych do przeglądu analiza ITT nie została zachowana w ocenie immunogenności i bezpieczeństwa rozważanej interwencji.

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego dla szczepionki Pentaxim®/Pentavac® to badania typu *follow-up*, bez grupy porównawczej (*Mallet 2004*, *Dutta 2009*, *Thisyakorn 2010*, *Madhi 2011* oraz *Panchareon 2012*) oraz badanie obserwacyjne (*Yüksel 2012*).

Przegląd systematyczny badań analizujących immunogenność oraz bezpieczeństwo stosowania szczepionki Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B przeprowadzono w oparciu o 3 poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (*Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011*).

Badania: *Lim 2007* oraz *Shao 2011* charakteryzowały się niską wiarygodnością (2 punkty w skali Jadad). Badaniu *Phua 2005* przyznano 4 punkty w skali Jadad. Na wysoką wiarygodność badania wpłynęła zastosowana formuła podwójnego zaślepienia próby oraz podanie opisu metody losowej alokacji dzieci do poszczególnych grup (blokowa z użyciem systemu SAS). Zgodnie z opinią autorów przeglądu analizę wyników w oparciu o populację ITT przeprowadzono: w ocenie bezpieczeństwa w badaniach *Phua 2005* oraz *Lim 2007*.

Pozostałe 3 badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu (*Arístegui 2003, Cheng 2004* i *Zepp 2004*) zostały przedstawione w rozdziale dotyczącym porównania immunogenności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji ze szczepionką Infanrix hexa®.

Do przeglądu badań z zastosowaniem ocenianej interwencji w koadministracji z innymi szczepionkami stosowanymi w populacji dzieci do 36. miesiąca życia włączono 4 badania: *Dagan 2000, Dagan 2001, Phua 2005, NCT01309646* (nieopublikowane).

Należy mieć na uwadze, iż zakwalifikowanie do przeglądu badań nieopublikowanych może budzić kontrowersje, niemniej jednak ich pominięcie zwiększa prawdopodobieństwo nieuwzględnienia badań z wynikiem niekorzystnym. Badania takie mają bowiem mniejszą szansę na publikację niż badania z wynikiem na korzyść ocenianej interwencji.

Badania *Phua 2005* oraz *NCT01309646* to randomizowane próby kliniczne, ocenione odpowiednio na 4 i 2 punkty w skali Jadad. W badaniu *Dagan 2001* przedstawiono wyniki dotyczące dwóch badań typu *single-arm*, natomiast badanie *Dagan 2000* to kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.

Wśród badań przedstawionych w przeglądzie systematycznym z zastosowaniem szczepionki Pentaxim®/Pentavac® w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B 3 (*Tregnaghi 2011, Mallet 2000, Capeding 2008*) to kontrolowane próby kliniczne z randomizacją (podtyp IIA), ocenione na 3 punkty w skali Jadad. W wymienionych badaniach analiza ITT została zachowana w ocenie bezpieczeństwa w badaniu *Tregnaghi 2011*.

Pozostałe uwzględnione w przeglądzie próby kliniczne (*Madhi 2011, Kanra 2000, Dutta 2009, Thisyakorn 2010*) to badania interwencyjne bez grupy kontrolnej (*single-arm*).

Średnia oraz niska wiarygodność badań RCT włączonych do obu przeglądów związana jest z brakiem zaślepienia. Należy jednak podkreślić, iż ocena obiektywnych punktów końcowych, do jakich należą punkty końcowe w badaniach dotyczących uodpornienia (seroprotekcja, GMC/GMT) jest niezależna od zaślepienia próby.

Zgodnie z wytycznymi AOTM oceny jakości danych należy dokonać poprzez ocenę wiarygodności zewnętrznej i wewnętrznej badań włączanych do analizy, przy czym badania obserwacyjne należy oceniać z użyciem kwestionariusza NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*). Ze względu na fakt, iż ww. kwestionariusz jest nieadekwatny do oceny badań włączonych do niniejszego przeglądu ocena

jakości danych pochodzących z badań innych niż RCT została przedstawiona w sposób opisowy, z zaznaczeniem ograniczeń wynikających z tego typu oceny.

9.5. Dyskusja z przeglądami

Zgodnie z wytycznymi AOTM przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, celem odnalezienia badań z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności zajmują przeglądy systematyczne (z metaanalizą lub bez niej), odzwierciedlające problem kliniczny pod względem badanego punktu końcowego, populacji, komparatora, pod warunkiem, że są one aktualne i zgodne z wytycznymi przeprowadzania takich badań.

Przeprowadzono ww. systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych. Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- *Cochrane Library (The Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register);*
- *CRD (Center for Reviews and Dissemination).*

oraz następujące bazy informacji medycznej:

- *Medline przez PubMed*
- *Embase*

Aktualne wyszukiwanie artykułów w ww. bazach medycznych przeprowadzono w dniu 04.06.2013 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego, w którym oceniano immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki pięćwoalentnej Infanrix®-IPV/Hib.

9.6. Skuteczność szczepionek DTPa w zapobieganiu zachorowaniom na krztusiec

Infanrix®-IPV/Hib [REDACTED] są wysokoskojarzonymi szczepionkami zawierającymi acelularne komponenty krztuścowe: toksoid krztuścowy, hemaglutyninę włókienkową i pertaktynę, których skład w zakresie komponentów krztuścowych jest identyczny jak skład innej, trójwoalentnej wprowadzonej na rynek wcześniej szczepionki Infanrix®-DTPa [26, 27, 28].

Brak danych dotyczących szczepionek: Infanrix®-IPV/Hib [REDACTED] uniemożliwia ocenę ich skuteczności w zakresie ochrony przed zachorowaniem na krztusiec w długim okresie czasu jednakże danych tych dostarczają wyniki prac poświęconych szczepionce Infanrix®-DTPa.

Skuteczność ochronna szczepionki Infanrix®-DTPa w zakresie zapobiegania zachorowaniom na krztusiec (zdefiniowany przez WHO jako trwający ≥ 21 dni napadowy kaszel z laboratoryjnym potwierdzeniem zachorowania) została oceniona w ramach środowiskowych badań narażenia.

W prospektywnym, zaślepionym badaniu przeprowadzonym na terenie Niemiec z udziałem dzieci szczepionych w schemacie szczepienia pierwotnego w 3-4-5 miesiącu życia, uzyskana skuteczność szczepionki w zakresie krztuśca wynosiła 88,7% (95% CI: 76,6–94,6). [10], podobną skuteczność wynoszącą 83,9% raportowano w badaniu sponsorowanym przez NIAID (*US National Institute of Allergy and Infectious Disease*) przeprowadzonym na terenie Włoch, w którym podawano szczepionkę Infanrix® w schemacie szczepienia pierwotnego w 2-4 -6 miesiącu życia. [11].

W związku z brakiem badań dotyczących skuteczności ochronnej szczepionki Infanrix hexa® zawierającej identyczny komponent DTPa jak szczepionka Infanrix®, wnioskowanie o skuteczności bezkomórkowych komponentów krztuśca zawartych w szczepionce Infanrix hexa® oparto na porównaniu średnich geometrycznych miana przeciwciał (GMT) i skumulowanych krzywych dystrybucji przeciwciał przeciwko trzem antygenom krztuśca, indukowanych przez szczepionkę Infanrix® (opisanych w w.w. badaniach) z wynikami otrzymanymi w przypadku dzieci szczepionych szczepionką Infanrix hexa® w schemacie szczepienia pierwotnego (2-3-4 lub 3-4-5 m.ż.) Z przeprowadzonego porównania wynika, iż poziom przeciwciał przeciwko PT, FHA i PRN indukowany przez Infanrix hexa® mieścił się w zakresie lub był wyższy od analogicznego poziomu uzyskanego w przypadku immunizacji z zastosowaniem Infanrix®, dla której to szczepionki wykazano skuteczność w zakresie krztuśca. Zatem wydaje się, iż obie szczepionki są równoważne pod względem skuteczności ochronnej na krztusiec [8,9, 26, 12]. (Tabela 3). Ze względu na identyczny skład szczepionek Infanrix hexa® i Infanrix®-IPV/Hib pod względem komponenty krztuścowej wydaje się, iż powyższe wnioskowanie będzie dotyczyło również szczepionki Infanrix®-IPV/Hib.

Tabela 3.
Miano przeciwciał przeciwko krztuścowi u dzieci po zastosowaniu 3. dawek szczepionki Infanrix® lub Infanrix hexa® [8, 9, 12]

Antygen krztuścowy	Infanrix® GMT		Infanrix hexa® GMT	
	3-4-5 m.ż.	2-3-4 m.ż.	3-4-5 m.ż.	
PT	48,6	53,0	57,0	
FHA	89,1	151,4	170,5	
PRN	124,2	161,7	131,0	

Wyniki zbiorczej analizy danych uzyskanych dla dzieci poddanych immunizacji z użyciem Infanrix hexa® w schemacie szczepienia pierwotnego (2 lub 3 dawki) miesiąc po szczepieniu wskazują, że 98,9–100% dzieci uzyskało poziom przeciwciał ≥ 5 EL.U/ml dla wszystkich znajdujących się w szczepionce antygenów krztuśca [26].

Wyniki badań oceniających skuteczność kliniczną szczepionek DTPa

Na dzień dzisiejszy dane dotyczące skuteczności szczepionek: Infanrix®-IPV/Hib oraz Infanrix hexa® w zakresie zapobiegania zachorowaniu na krztusiec są ograniczone. Należy jednak zwrócić

uwagę na fakt, iż w krajach, w których Infanrix hexa® znalazł swoje miejsce w kalendarzu szczepień ochronnych zachorowalność na krztusiec utrzymuje się na niskim poziomie.

Pomimo braku badań oceniających skuteczność szczepionek: Infanrix®-IPV/Hib oraz Infanrix hexa® istnieje wiele publikacji, których wyniki pozwalają nam ocenić skuteczność dla szczepionki o tym samym składzie dla krztuśca – preparatu Infanrix®. [15, 16, 17, 18, 19, 20].

Wyniki badania przeprowadzonego na terenie Stanów Zjednoczonych wśród dzieci w wieku 6-59 miesięcy na terenie USA wskazują, iż skuteczność szczepionki w okresie ≤41 miesięcy od zakończenia szczepienia pierwotnego kształtowała się na poziomie 95,4% (95% CI 88,7–98) po trzech dawkach szczepienia oraz 96,7% (95% CI 90,8–98,8) po czterech dawkach. [20]

W innym badaniu przeprowadzonym na terenie Australii wśród dzieci w wieku <1 roku objętych hospitalizacją i niehospitalizowanych skuteczność szczepionki po 3 dawkach wynosiła odpowiednio 82,0% (95% CI 66,0; 90,3) i 64,0% (95% CI 47,0; 76,1). W przypadku dzieci w wieku >1 roku skuteczność utrzymywała się na podobnym poziomie do 2 roku życia, po czym gwałtownie spadała do wartości 59,0% (46,1; 68,9%) w 3. roku życia [15].

Podobnie, wyniki uzyskane w badaniu przeprowadzonym w Kalifornii wśród dzieci w wieku 4-10 lat wskazują na stały spadek skuteczności szczepienia od wartości 98,1% (95% CI 96,1; 99,1) w pierwszym roku po szczepieniu do wartości 71,2% (95% CI 45,8; 84,8) 5-6 lat po otrzymaniu ostatniej dawki szczepionki [18].

Mimo, iż nie ma podobnych danych dotyczących skuteczności szczepionek Infanrix®-IPV/Hib oraz Infanrix hexa® to jednak zastosowanie bezkomórkowych komponentów krztuśca w kombinacji z antygenami błoniczymi i tężcowymi (DTPa) okazało się w wielu przypadkach skuteczne w zapobieganiu zakażeniom krztuścem. Potwierdzono, iż w krajach, w których Infanrix hexa® został uwzględniony w kalendarzu szczepień ochronnych zachorowalność na krztusiec utrzymuje się na niskim poziomie. Ponadto w badaniach z użyciem Infanrix hexa® wykazano, iż większość szczepionych dzieci uzyskała ochronny poziom przeciwciał. Warto również zaznaczyć, iż wyniki długoterminowego badania przeprowadzonego w Szwecji wskazują na skuteczność szczepionek z bezkomórkowymi komponentami krztuśca (w tym Infanrix®) w przypadku dzieci poddanych szczepieniu w schemacie 2+1 (2 dawki szczepienia pierwotnego i 1 dawka szczepienia uzupełniającego). Niemniej jednak inne prace wskazują, iż ochrona przeciwko krztuścowi może zanikać w wieku 7-8 lat, dlatego zaleca się podanie dawki przypominającej u dzieci w wieku 5-7 lat. [26].

9.7. Skuteczność szczepionek z grupy Infanrix w zakresie zapobiegania zakażeniom wywołanym przez *Haemophilus influenzae* typ b

Szczepionki z grupy Infanrix, w tym Infanrix®-IPV/Hib oraz Infanrix hexa® charakteryzują się identycznym składem antygenowym komponenty Hib [26, 27].

Dane dotyczące szczepionki Infanrix hexa® wskazują, iż indukuje ona zadowalającą odpowiedź immunologiczną w zakresie Hib, z wysokim odsetkiem dzieci, u których stwierdzono seroprotekcję (dla obu poziomów odcięcia: 0,15 µg/ml and 1,0 µg/ml). W zbiorczej analizie danych dotyczących oceny immunogenności szczepionki Infanrix hexa® 1 miesiąc po szczepieniu z zastosowaniem 2 lub

3 dawek uzyskano ochronny poziom przeciwciał anty-PRP ($\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$) u 91,7–97,4% dzieci. Średnią geometryczną stężenia przeciwciał powyżej $\geq 1,0 \mu\text{g/ml}$ stwierdzono u ponad 90% dzieci. [26].

Skuteczność kliniczna składnika Hib szczepionki Infanrix hexa® była przedmiotem oceny w badaniu post-marketingowym przeprowadzonym na terenie Niemiec [21, 22]. Dane pochodzące z nadzoru szpitalnego ujawniły spadek liczby zakażeń wywołanych *Haemophilus influenzae* typ b we wczesnych latach 90-tych, spowodowany wprowadzeniem monowalentnej szczepionki przeciwko Hib w 1990 roku. Spadek ten utrzymywał się również w dalszych latach, po wprowadzeniu do obrotu szczepionek z grupy Infanrix (Infanrix®-Hib- 1996 r., Infanrix®-IPV/Hib – 1997 r.) [21, 22, 23].

Wśród dzieci urodzonych w okresie od czerwca 1996 r. do grudnia 1998 r., które przyjęły szczepienia przeciwko Hib w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego nie stwierdzono przypadków zakażeń wywołanych tą bakterią. Ochrona zapewniana przez szczepionki z grupy Infanrix oszacowana została na $\geq 97\%$ [22].

Dane pochodzące z nadzoru z okresu 5 lat po wprowadzeniu do obrotu na terenie Niemiec szczepionki Infanrix hexa® wykazały, iż ochronny poziom przeciwciał przeciwko Hib uzyskano w przypadku 90,4% i 100% dzieci po otrzymaniu szczepionki sześciowalentnej odpowiednio w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego. Natomiast w okresie 7-letnim skuteczność komponenty Hib była na poziomie 89,6% w przypadku pełnego cyklu szczepienia pierwotnego oraz 100% po pełnym cyklu szczepienia pierwotnego oraz dawce uzupełniającej [26]. Obecność przeciwciał anty-PRP stwierdzono u dzieci w okresie 3-4 oraz 6-7 lat po zakończeniu szczepienia w schemacie pierwotnym i uzupełniającym z użyciem Infanrix hexa® [24].

Spadek zakażeń spowodowanych Hib zaobserwowano również na terenie Włoch (w regionach objętych nadzorem) od 1999 roku, po wprowadzeniu obowiązkowego szczepienia przeciwko Hib. Od 2004 r. kiedy poziom wyszczepialności przeciwko Hib przekroczył 94% przy wyłącznym zastosowaniu Infanrix hexa® niska zapadalność na zakażenia wywołane *Haemophilus influenzae* (nie tylko typu b) utrzymywała się wśród dzieci <5 roku życia.

Należy również podkreślić, iż ochronny poziom przeciwciał anty-PRP utrzymuje się nie tylko w okresie największego ryzyka zachorowań (do 5 r.ż.), ale również u starszych dzieci (odsetek seroprotekcji na poziomie $\geq 98\%$) [24, 25].

10. ZAŁĄCZNIKI

10.1. Strategia wyszukiwania opracowań wtórnych

Tabela 4
Strategia wyszukiwania w bazie *CRD*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Infanrix	1
2.	Diphtheria Tetanus acellular Pertussis Vaccines	9
3.	Pertussis Vaccines, Diphtheria-Tetanus-acellular	0
4.	Vaccines, Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis	0
5.	DTaP Vaccines	0
6.	Vaccines, DTaP	0
7.	DTaP Vaccine	4
8.	Vaccine, DTaP	0
9.	DTAP vaccine	4
10.	absorbed pertussis diphtheria tetanus vaccine	0
11.	diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines	9
12.	Infanrix hexa	0
13.	Infanrix-IPV/Hib	0
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	13

Data wyszukiwania 04.06.2013 r.

10.2. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych

Tabela 5
Strategia wyszukiwania w bazie *PubMed*

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis Vaccines"[Mesh]	639
2.	Diphtheria Tetanus acellular Pertussis Vaccines	1211
3.	Pertussis Vaccines, Diphtheria-Tetanus-acellular	1211
4.	Vaccines, Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis	1211
5.	DTaP Vaccines	953
6.	Vaccines, DTaP	953
7.	DTaP Vaccine	994
8.	Vaccine, DTaP	994
9.	DTAP vaccine	994
10.	absorbed pertussis diphtheria tetanus vaccine	10
11.	diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines	1211
12.	Infanrix	821
13.	Infanrix Hexa	42
14.	Infanrix-IPV/Hib	57
15.	Pentaxim	37
16.	Pentavac	24
17.	Hexaxim	8
18.	Hexacima	0
19.	Hexyon	0
20.	#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 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	1347

Data wyszukiwania 04.06.2013 r.

Tabela 6.
Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(Diphtheria Tetanus acellular Pertussis Vaccines):ti,ab,kw	358
2.	(Pertussis Vaccines, Diphtheria-Tetanus-acellular):ti,ab,kw	215
3.	(Vaccines, Diphtheria-Tetanus-acellular Pertussis):ti,ab,kw	215
4.	(DTaP Vaccines):ti,ab,kw	142
5.	{DTaP Vaccine}:ti,ab,kw	142
6.	(DTAP vaccine):ti,ab,kw	142
7.	(absorbed pertussis diphtheria tetanus vaccine):ti,ab,kw	0
8.	(diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccines):ti,ab,kw	215
9.	(Infanrix):ti,ab,kw	30
10.	(Infanrix Hexa):ti,ab,kw	14
11.	(Infanrix-IPV/Hib):ti,ab,kw	15
12.	Pentaxim	5
13.	Pentavac	4
14.	Hexaxim	2
15.	Hexacima	0
16.	Hexyon	0
17.	#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 OR #14 OR #15 OR #16	377

Data wyszukiwania: 04.06.2013 r.

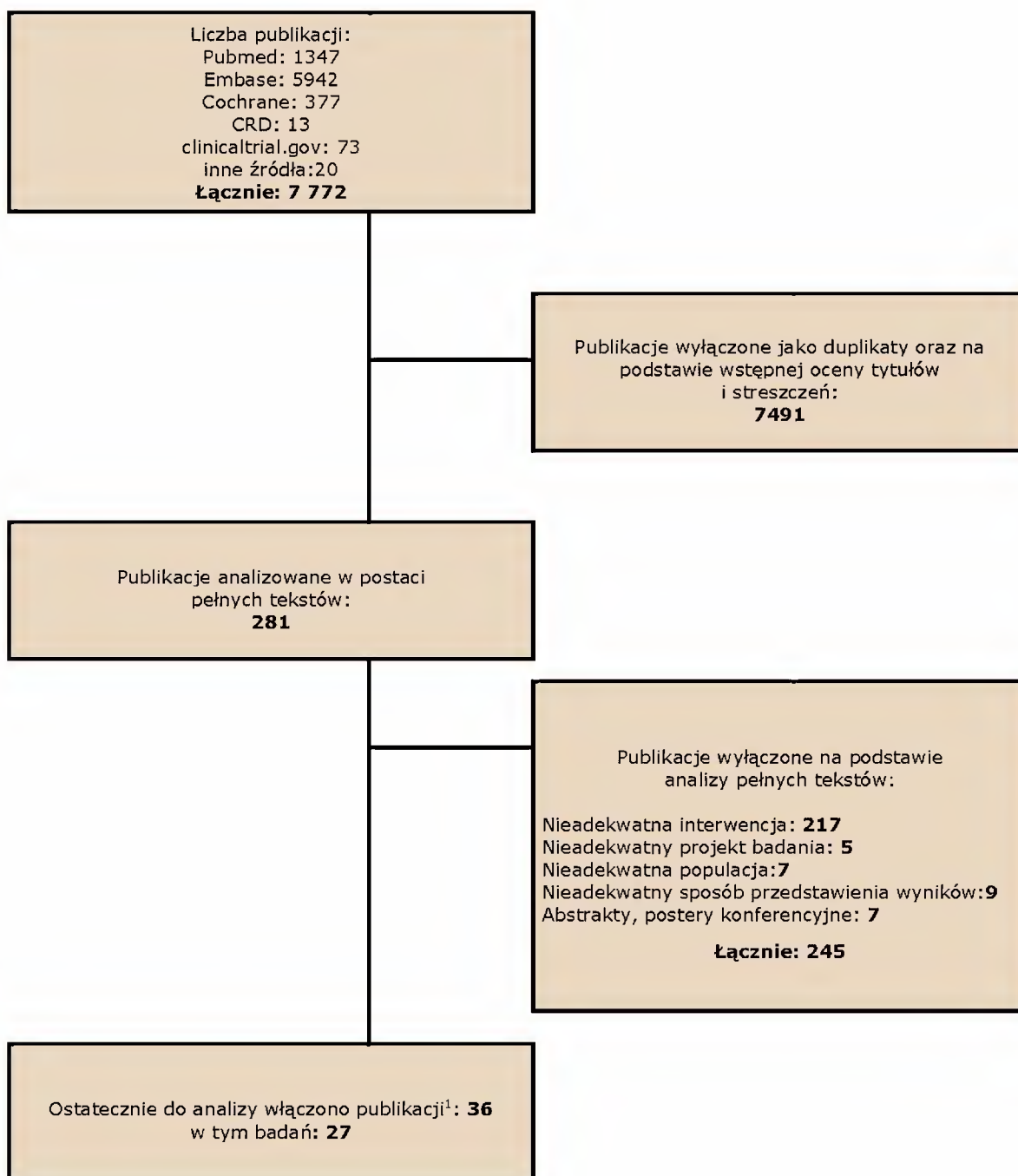
Tabela 7
Strategia wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'diphtheria'/exp AND 'tetanus'/exp AND acellular AND 'pertussis'/exp AND 'vaccines'/exp AND [embase]/lim	347
2.	'pertussis'/exp AND vaccines, AND 'diphtheria tetanus acellular' AND [embase]/lim	119
3.	vaccines, AND 'diphtheria tetanus acellular' AND 'pertussis'/exp AND [embase]/lim	119
4.	dtap AND 'vaccines'/exp AND [embase]/lim	459
5.	vaccines, AND dtap AND [embase]/lim	327
6.	vaccine, AND dtap AND [embase]/lim	467
7.	dtap AND 'vaccine'/exp AND [embase]/lim	459
8.	absorbed AND 'pertussis'/exp AND 'diphtheria'/exp AND 'tetanus'/exp AND 'vaccine'/exp AND [embase]/lim	0
9.	'diphtheria tetanus acellular' AND 'pertussis'/exp AND 'vaccines'/exp AND [embase]/lim	168
10.	'infanrix'/exp AND [embase]/lim	5438
11.	'infanrix'/exp AND hexa AND [embase]/lim	76
12.	'infanrix'/exp AND ipv AND hib AND [embase]/lim	107
13.	'pentaxim'/syn AND [embase]/lim	182
14.	'pentavac'/syn AND [embase]/lim	62
15.	'hexaxim'/syn AND [embase]/lim	337
16.	'hexacima'/syn AND [embase]/lim	337
17.	'hexyon'/syn AND [embase]/lim	337
18.	'diphtheria pertussis poliomyelitis tetanus haemophilus influenzae type b hepatitis b vaccine'/exp	343
19.	#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 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	5942

Data wyszukiwania: 04.06.2013 r.

10.3. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1.
Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



¹ Przy założeniu, że każdą z publikacji (każde z badań) liczono tylko raz, bez względu na fakt, w ilu częściach analizy została uwzględniona

10.4. Formularze ekstrakcji danych

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny w skali Jadad:..... Podtyp AOTM:.....					
Populacja			Interwencja		Punkty końcowe
<u>Kryteria włączenia:</u>					
<u>Kryteria wykluczenia:</u>					
Parametry (wyjściowo)	grupa interwencyjna	grupa kontrolna	grupa interwencyjna	grupa kontrolna	

Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	n	%	N	n	%	

11. PIŚMIENNICTWO

11.1. Metodyka

1. Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009. Wersja 2.1. Wytyczne zostały wprowadzone w życie Zarządzeniem Prezesa AOTM nr. 1/2010.
2. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0. [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. (www.handbook.cochrane.org)

4. Moher D, Cook DJ, Eastwood S i wsp. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUOROM statement. *Quality of Reporting of Meta-analyses*. *Lancet*. 1999 Nov 27; 354 (9193): 1896–900.
5. Jadad AR, Moore RA, Carroll D I in. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
6. Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu; z dnia 2.04.2012 r. (www.bip.mz.gov.pl)

11.2. Publikacje włączone do analizy głównej

Infanrix®-IPV/Hib- przegląd systematyczny

1. Dagan R, Amir J, Ashkenazi S, Hardt K and Kaufhold A. Early responses to nonconjugated polyribosylribitol phosphate challenge as evidence of immune memory after combined diphtheria-tetanus-pertussis-polio-Haemophilus influenzae type b primary vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 20: 587-592, 2001.
2. Dagan R, Igarria K, Piglansky L, Melamed R, Willems P, Grossi A and Kaufhold A. Safety and immunogenicity of a combined pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type b-tetanus conjugate vaccine in infants, compared with a whole cell pertussis pentavalent vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 16: 1113-1121, 1997.
3. Halperin SA, King J, Law B, Mills E and Willems P. Safety and immunogenicity of Haemophilus influenzae-tetanus toxoid conjugate vaccine given separately or in combination with a three-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids and inactivated poliovirus vaccine for the first four doses. *Clin Infect Dis* 28: 995-1001, 1999
4. Lin TY, Wang YH, Chang LY, Chiu CH, Huang YC, Tang H and Bock HL. Safety and immunogenicity of a diphtheria, tetanus, and acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine/Haemophilus influenzae type

B combination vaccine administered to Taiwanese infants at 2, 4, and 6 months of age. *Chang Gung Med J* 26: 315-322, 2003.

5. Schmitt HJ, Faber J, Lorenz I, Schmole-Thoma B and Ahlers N. The safety, reactogenicity and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (7VPnC) concurrently administered with a combination DTaP-IPV-Hib vaccine. *Vaccine* 21: 3653-3662, 2003.
6. Whelan J, Whelan J, Whelan J, Whelan J, Whelan J and Whelan J. Immunogenicity of a hexavalent vaccine co-administered with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. Findings from the National Immunisation Programme in the Netherlands. *Hum Vaccin Immunother* 8: 2012.

Pentaxim®/Pentavac® – przegląd systematyczny

1. Carlsson RM, Claesson BA, Selstam U, Fagerlund E, Granstrom M, Blondeau C and Hoffenbach A. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio vaccine-Haemophilus influenzae type b vaccine administered at 2-4-6-13 or 3-5-12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 17: 1026-1033, 1998
2. Lagos R, Kotloff K, Hoffenbach A, San M, Abrego P, Ureta AM, Pines E, Blondeau C, Bailleux F and 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* 17: 294-304, 1998.
3. Li RC, Li FX, Li YP, Hou QM, Li CG, Li YN, Chen FS, Hu XZ, Su WB, Zhang SM, Fang HH, Ye Q, Zeng TD, Liu TX, Li XB, Huang YN, Deng ML, Zhang YP and Ortiz E. Immunogenicity and safety of a pentavalent acellular pertussis combined vaccine including diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus and conjugated Haemophilus Influenzae type b polysaccharide for primary vaccination at 2, 3, 4 or 3, 4, 5 months of age in infants in China. *Vaccine* 29: 1913-1920, 2011.
4. Li RC, Li FX, Li YP, Hou QM, Li CG, Li YN, Chen FS, Hu XZ, Su WB, Zhang SM, Fang HH, Ye Q, Zeng TD, Liu TX, Li XB, Huang YN, Deng ML, Zhang YP and Ortiz E. Antibody persistence at 18-20 months of age and safety and immunogenicity of a booster dose of a combined DTaP-IPV//PRP~T vaccine compared to separate vaccines (DTaP, PRP~T and IPV) following primary vaccination of healthy infants in the People's Republic of China. *Vaccine* 29: 9337-9344, 2011.
5. Mallet E, Matisse N, Mathieu N, Langue J, Boisnard F and Soubeyrand B. Antibody persistence against diphtheria, tetanus, pertussis, poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b (Hib) in 5-6-year-old children after primary vaccination and first booster with a pentavalent combined acellular pertussis vaccine: Immunogenicity and tolerance of a tetravalent combined acellular pertussis vaccine given as a second booster. *Vaccine* 22: 1415-1422, 2004.
6. Yüksel N, Beyazova U, Balci IF, Aksakal FN, Camurdan AD, Sahin F and 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. *Int J Infect Dis* 16: e354-e357, 2012.
7. Pancharoen C, Chotpitayasunondh T, Chuenkitmongkol S and Ortiz E. Long-term immunogenicity assessment of a DTaP-IPV//PRP-T vaccine given at 2, 4, 6 and 18-19 months of age, and immunogenicity and safety of a DTaP-IPV vaccine given as a booster dose at 4 to 6 years of age in Thai children. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 43: 687-698, 2012.
8. Chotpitayasunondh T, Thisyakorn U, Pancharoen C, Chuenkitmongkol S and Ortiz E. Antibody persistence after primary and booster doses of a pentavalent vaccine against diphtheria, tetanus,

acellular pertussis, inactivated poliovirus, haemophilus influenzae type B vaccine among Thai children at 18-19 months of age. Southeast Asian J Trop Med Public Health 43: 442-454, 2012 (do badania Thisyakorn 2010)

9. Dutta AK, Verghese VP, Pemde H, Mathew LG and Ortiz E. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV//PRP~T vaccine (Pentaxim) booster dose during the second year of life in Indian children primed with the same vaccine. Indian Pediatr 49: 793-798, 2012. (do badania Dutta 2009)
10. Madhi SA, Cutland C, Jones S, Groome M and Ortiz E. One-year post-primary antibody persistence and booster immune response to a DTaP-IPV//PRP~T vaccine (Pentaxim) given at 18 - 19 months of age in South African children primed at 6, 10 and 14 weeks of age with the same vaccine. S Afr Med J 101: 879-883, 2011.(do Madhi 2011)
11. Tregnaghi M, Zambrano B and Santos-Lima E. Antibody persistence after a primary series of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine or separate DTaP-IPV//PRP-T and hepatitis B vaccines at 2, 4, and 6 months of age and the effect of a subsequent DTaP-IPV//PRP-T booster vaccination at 18 months of age in healthy Argentinean infants. Pediatr Infect Dis J 31: e24-e30, 2012. (do badania Tregnaghi 2011)

Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B - przegląd systematyczny

1. Lim FS, Han HH, Jacquet JM and 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. Ann Acad Med Singapore 36: 801-806, 2007
2. Phua K.B. Quak S.H. Emmanuel S. Goh P.S.C. Han H.H. Hardt K. Bock H.L. A short report on highlights of worldwide development of RIX4414: A Singaporean experience, Vaccine (2006) 24:18 (3782-3783).
3. Phua K.B. Quak S.H. Lee B.W. Emmanuel S.C. Goh P. Han H.H. De Vos B. Bock Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants Journal of Infectious Diseases (2005) 192:SUPPL. 1 (S6-S16).
4. Phua KB, Quak SH, Lim FS, Goh P, Teoh YL, Datta SK, Han HH and Bock HL. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine in a placebo-controlled rotavirus vaccine study. Ann Acad Med Singapore 37: 546-553, 2008.
5. Shao PL, Lu CY, Hsieh YC, Bock HL and Huang LM. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-IPV/Hib vaccine co-administered with hepatitis B vaccine for primary and booster vaccination of Taiwanese infants. J Formos Med Assoc 110: 415-422, 2011

Badania uwzględnione w porównaniu Infanrix hexa® vs Infanrix®-IPV/Hib + HBV

6. Arístegui J, Dal RR, Díez DJ, Marés J, Casanovas JM, García CP, De FE, Van ED, Verdaguer J, De la Flor J, Moraga F, Boceta R and García-Martínez JA. Comparison of the reactogenicity and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio (DTPa-HBV-IPV) vaccine, mixed with the Haemophilus influenzae type b (Hib) conjugate vaccine and administered as a single injection, with the DTPa-IPV/Hib and hepatitis B vaccines administered in two simultaneous injections to infants at 2, 4 and 6 months of age. Vaccine 21: 3593-3600, 2003.
7. Cheng HK, Rajadurai VS, Amin Z, Sriram B, Yee MF, Han HH, Bock HL and Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of two regimens of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccines administered to infants primed at birth with hepatitis B vaccine. Southeast Asian J Trop Med Public Health 35: 685-692, 2004.

8. Heininger U, Sanger R, Jacquet JM and Schuerman L. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: Safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine* 25: 1055-1063, 2007.
9. Saenger R, Maechler G, Potreck M, Zepp F, Knuf M, Habermehl P and Schuerman L. Booster vaccination with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine in the second year of life is as safe as concomitant DTPa-IPV/Hib + HBV administered separately. *Vaccine* 23: 1135-1143, 2005.
10. Zepp F, Knuf M, Heininger U, Jahn K, Collard A, Habermehl P, Schuerman L and Sanger R. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. *Vaccine* 22: 2226-2233, 2004.

Infanrix®-IPV/Hib w koadministracji z innymi szczepionkami (przeciwko rotawirusom, WZW typu A, pneumokokom) - przegląd systematyczny

1. Phua K.B. Quak S.H. Emmanuel S. Goh P.S.C. Han H.H. Hardt K. Bock H.L. A short report on highlights of worldwide development of RIX4414: A Singaporean experience, *Vaccine* (2006) 24:18 (3782-3783).
2. Phua K.B. Quak S.H. Lee B.W. Emmanuel S.C. Goh P. Han H.H. De Vos B. Bock Evaluation of RIX4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants *Journal of Infectious Diseases* (2005) 192:SUPPL. 1 (S6-S16).
3. Phua KB, Quak SH, Lim FS, Goh P, Teoh YL, Datta SK, Han HH and Bock HL. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine in a placebo-controlled rotavirus vaccine study. *Ann Acad Med Singapore* 37: 546-553, 2008.
4. Protokół badania NCT01309646 z bazy clinicaltrials.gov
5. Dagan R, Amir J, Ashkenazi S, Hardt K and Kaufhold A. Early responses to nonconjugated polyribosylribitol phosphate challenge as evidence of immune memory after combined diphtheria-tetanus-pertussis-polio-Haemophilus influenzae type b primary vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 20: 587-592, 2001.
6. Dagan R, Amir J, Mijalovsky A, Kalmanovitch I, Bar-Yochai A, Thoelen S, Safary A and Ashkenazi S. Immunization against hepatitis A in the first year of life: priming despite the presence of maternal antibody. *Pediatr Infect Dis J* 19: 1045-1052, 2000.

Pentaxim®/Pentavac® w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B - przegląd systematyczny

1. Madhi SA, Cutland C, Jones S, Groome M and Ortiz E. Immunogenicity and safety of an acellular pertussis, diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus, Hib-conjugate combined vaccine (Pentaxim) and monovalent hepatitis B vaccine at 6, 10 and 14 weeks of age in infants in South Africa. *S Afr Med J* 101: 126-131, 2011.
2. Madhi SA, Cutland C, Jones S, Groome M and Ortiz E. One-year post-primary antibody persistence and booster immune response to a DTaP-IPV//PRP~T vaccine (Pentaxim) given at 18 - 19 months of age in South African children primed at 6, 10 and 14 weeks of age with the same vaccine. *S Afr Med J* 101: 879-883, 2011.
3. Tregnaghi MW, Zambrano B and Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-hepatitis B-Haemophilus

influenzae B conjugate combined vaccine in healthy 2-, 4-, and 6-month-old Argentinean infants. *Pediatr Infect Dis J* 30: e88-e96, 2011.

4. Tregnaghi M, Zambrano B and Santos-Lima E. Antibody persistence after a primary series of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine or separate DTaP-IPV//PRP-T and hepatitis B vaccines at 2, 4, and 6 months of age and the effect of a subsequent DTaP-IPV//PRP-T booster vaccination at 18 months of age in healthy Argentinean infants. *Pediatr Infect Dis J* 31: e24-e30, 2012.
5. Kanra G, Silier T, Yurdakok K, Yavuz T, Baskan S, Ulukol B, Ceyhan M, Ozmert E, Turkey F and Pehlivan T. Immunogenicity study of a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis vaccine used to reconstitute a freeze-dried Haemophilus influenzae type b vaccine (DTaP-IPV//PRP-T) administered simultaneously with a hepatitis B vaccine at two, three and four months of life. *Vaccine* 18: 947-954, 2000
6. Mallet E, Fabre P, Pines E, Salomon H, Staub T, Schodel F, Mendelman P, Hessel L, Chryssomalis G, Vidor E and Hoffenbach A. Immunogenicity and safety of a new liquid hexavalent combined vaccine compared with separate administration of reference licensed vaccines in infants. *Pediatr Infect Dis J* 19: 1119-1127, 2000.
7. Capeding MR, Cadorna-Carlos J, Book-Montellano M and Ortiz E. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV//PRP approximately T combination vaccine given with hepatitis B vaccine: a randomized open-label trial. *Bull World Health Organ* 86: 443-451, 2008.
8. Dutta AK, Verghese VP, Pemde HK, Mathew LG and Ortiz E. Immunogenicity and safety of a pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type B conjugate combination vaccine (Pentaxim) with hepatitis B vaccine. *Indian Pediatr* 46: 975-982, 2009.
9. Thisyakorn U, Chotpitayasunondh T, Pancharoen C, Chuenkitmongkol S and Ortiz E. Evaluation of an acellular pertussis, diphtheria, tetanus, inactivated poliovirus, Hib-conjugate combined vaccine (Pentaxim) at 2, 4, and 6 months of age plus hepatitis B vaccine at birth, 2, and 6 months of age in infants in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 41: 450-462, 2010.

11.3. Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010r.
2. Charakterystyka produktu leczniczego Infanrix®-IPV/Hib, (aktualna na dzień 07.06.2013r.) (<http://www.urpl.gov.pl>)
3. EMA, European Medicine Agency (www.ema.europa.eu) (aktualne na dzień 07.06.2013r.)
4. FDA; Food and Drug Administration (www.fda.gov) (aktualne na dzień 07.06.2013r.)
5. Furck AK, Richter JW, Kattner E, Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization, *Journal of Perinatology* 2010; 30: 118-121.
6. MD doublecheck (www.doublecheckmd.com) (aktualne na dzień 07.06.2013r.)

7. Pfister RE, Aeschbach V, Niksic-Stuber V, et al. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *The Journal of Pediatrics*, 2004; 145: 58-66.
8. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
9. RX List - The Internet Drug Index (www.rxlist.com) (aktualne na dzień 07.06.2013r.)
10. Schulzke S, Heining U, Lucking-Famira M, Fahnenstich H, Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunization with pentavalent or hexavalent vaccines *Eur J Pediatr* 2005; 164: 432-435.
11. Sun Y, Christensen J, Hviid A, et al. Risk of febrile seizure and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and *Haemophilus Influenzae* type b. *JAMA* 2012; 307(8): 823-831.
12. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (www.urpl.gov.pl) (aktualne na dzień 07.06.2013r.)
13. Vaccine Adverse Event Reporting System (<http://vaers.hhs.gov/index>) (aktualne na dzień 07.06.2013r.)

11.4. Dyskusja, wnioski, ograniczenia

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Warszawa, kwiecień 2009, wprowadzone zarządzeniem prezesa AOTM z dnia 4.01.2010r.
2. Bernatowska E., Szczepionki wysokoskojarzone - nowy plan strategiczny dla szczepień obowiązkowych w Programie Szczepień Ochronnych, *Standardy Medyczne-pediatrica*, 2011, tom 8, nr 6.
3. Kroger AT, Sumaya CV, Pickering LK, Atkinson WL, General Recommendations on Immunization, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *Morbidity and Mortality Weekly Report, Recommendations and Reports / Vol. 60 / No. 2, January 28, 2011.*
4. Magdzik W, Naruszewicz-Lesiuk D, Zieliński A, *Wakcynologia*, wyd II, poszerzone i aktualizowane, α-medica Press 2007.
5. Państwowy Zakład Higieny, Instytut Naukowo-Badawczy – Zakład Epidemiologii, Główny Inspektorat Sanitarny – Departament Przeciwepidemiczny, *Choroby zakaźne i zatrucia w 2006 roku PZH*, Warszawa 2007 (pdf) http://www.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/index_p.html
6. Program Szczepień Ochronnych na rok 2013, Załącznik do Komunikatu Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 29 października 2012 r.
7. Zepp F, Schmitt HJ, Cleerhout J, Verstraeten T, Schuerman L and Jacquet JM. Review of 8 years of experience with *Infanrix hexa* (DTPa-HBV-IPV/Hib hexavalent vaccine). *Expert Rev Vaccines* 8: 663-678, 2009.
8. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, et al. 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. *J Pediatr* 2000;137(3):304-312

9. Schmitt HJ, Schuind A, Knuf M, et al. Clinical experience of a tricomponent acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids for primary vaccination in 22,505 infants. *J Pediatr* 1996a;129(5):695–701
10. Schmitt HJ, von König CH, Neiss A, et al. Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure. *JAMA* 1996b;275(1):37–41
11. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med* 1996;334(6):341–348
12. Zepp F, Knuf M, Heininger U, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. *Vaccine* 2004;22(17–18):2226–2233
13. World Health Organization (WHO). WHO meeting on case definition of pertussis. Geneva, 10–11 January 1991. 11 January 1991. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66921/1/MIM_EPI_PERT_91.1.pdf. Accessed 7 February 2013
14. World Health Organization (WHO). Expert Committee on Biological Standardization, Geneva, 17 to 21 October 2011. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of acellular pertussis vaccine. June 2012. http://www.who.int/biologicals/Acellular_pertussis_vaccines_DB_DL_June_2012.pdf
15. Quinn H, McIntyre P. Pertussis vaccine effectiveness in Australia. 25 August 2011. http://www.ncirs.edu.au/news/past-news-events/Day%201/HQuinn-Australia-PertussisWS-25_26Aug11.pdf.
16. Witt MA, Katz PH, Witt DJ. Unexpectedly limited durability of immunity following acellular pertussis vaccination in preadolescents in a North American outbreak. *Clin Infect Dis* 2012;54(12):1730–1735
17. Misegades LK, Martin SW, Messonnier NE, Clark TA. Estimating the effectiveness of acellular pertussis vaccines. *Clin Infect Dis* 2012;55(10):1432–1433
18. Klein NP, Bartlett J, Rowhani-Rahbar A, et al. Waning protection after fifth dose of acellular pertussis vaccine in children. *N Engl J Med* 2012;367(11):1012–1019
19. Hochwald O, Bamberger ES, Rubin L, et al. A pertussis outbreak among daycare children in Northern Israel: who gets sick? *Isr Med Assoc J* 2010;12(5):283–286
20. Bisgard KM, Rhodes P, Connelly BL, et al. Pertussis vaccine effectiveness among children 6 to 59 months of age in the United States, 1998–2001. *Pediatrics* 2005;116(2):e285–e294
21. Kalies H, Grote V, Siedler A, Gröndahl B, Schmitt HJ, von Kries R. Effectiveness of hexavalent vaccines against invasive Haemophilus influenzae type b disease: Germany's experience after 5 years of licensure. *Vaccine*. 2008 May 12;26(20):2545–52. Epub 2008 Mar 20.
22. Schmitt HJ, Von Kries R, Hassenpflug B, Hermann M, Siedler A, Niessing W, Clemens R and Weil J. Haemophilus influenzae type b disease: Impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (-inactivated poliovirus)/H. influenzae type b combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 20: 767–774, 2001.
23. von Kries R, Kalies H, Schmitt HJ. DTPa(+)/Hib combination vaccines: The German experience. *An Pediatr (Barc)* 2003;58(Suppl 5):22–26

24. Zinke M, Disselhoff J, Gartner B, Jacquet JM. Immunological persistence in 4-6 and 7-9 year olds previously vaccinated in infancy with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib. *Hum Vaccin* 2010;6(2):189-193
25. Heininger U, Sanger R, Jacquet JM, Schuerman L; DTP-HBV-IPV-059 Study Group, DTP-HBV-IPV-096 Study Group. Booster immunization with a hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate combination vaccine in the second year of life: safety, immunogenicity and persistence of antibody responses. *Vaccine* 2007;25(6):1055-1063
26. Charakterystyka Produktu Leczniczego Infanrix hexa®, (<http://www.ema.europa.eu>)
27. Charakterystyka Produktu Leczniczego Infanrix®-IPV/Hib (<http://www.urpl.gov.pl>)
28. Charakterystyka Produktu Leczniczego Infanrix-DTPa, (www.gsk.com.pl)
29. Juretzko P, von Kries R, Hermann M, Wirsing von Konig CH, Weil J, Giani G. Effectiveness of acellular pertussis vaccine assessed by hospital-based active surveillance in Germany, *Clin Infect Dis*. 2002 Jul 15;35(2):162-7
30. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000295/WC500032647.pdf

11.5. Publikacje wyłączone z analizy

Nieadekwatna interwencja (użycie nieadekwatnej szczepionki, niezgodny skład szczepionki, nieadekwatne szczepienie skojarzone, nieadekwatny schemat podawania szczepienia)

1. Adam D and Fehnle K . Safety and effectiveness against respiratory tract infections for pneumococcal conjugate vaccine co-administered with routine vaccine combinations. *Vaccine* 26: 5944-5951, 2005.
2. Andrews N, Stowe J, Wise L and Miller E. Post-licensure comparison of the safety profile of diphtheria/tetanus/whole cell pertussis/haemophilus influenza type b vaccine and a 5-in-1 diphtheria/tetanus/acellular pertussis/haemophilus influenza type b/polio vaccine in the United Kingdom. *Vaccine* 28: 7215-7220, 2010.
3. Avdicova M, Prikazsky V, Hudeckova H, Schuerman L and Willems P. Immunogenicity and reactogenicity of a novel hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine compared to separate concomitant injections of DTPa-IPV/Hib and HBV vaccines, when administered according to a 3, 5 and 11 month vaccination schedule. *Eur J Pediatr* 161: 581-587, 2002
4. Bergfors E, Bjorkelund C and Trollfors B. Nineteen cases of persistent pruritic nodules and contact allergy to aluminium after injection of commonly used aluminium-adsorbed vaccines. *Eur J Pediatr* 164: 691-697, 2005.
5. Bernal N, Szenborn L, Chrobot A, Alberto E, Lommel P, Gatchalian S, Dieussaert I and Schuerman L. The 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) coadministered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines: assessment of immunogenicity. *The Pediatric infectious disease journal* 28: S89-S96, 2009.
6. Bernstein HH, Noriega F and -Pentacel-Study-Group. Immunogenicity and safety of a combined diphtheria, tetanus, 5-component acellular pertussis, inactivated poliomyelitis, Haemophilus type b conjugate vaccine when administered concurrently with a pneumococcal conjugate vaccine: a randomized, open-label, phase 3 study. *Vaccine* 29: 2212-2221, 2011.

7. Bravo L, Carlos J, Gatchalian S, Borja TC, Bibera G, Willems P, Safary A and Bock HL. The new DTPw-HBV-Hib combination vaccine can be used at the who schedule with a monovalent dose of hepatitis B vaccine at birth. *The Southeast Asian journal of tropical medicine and public health* 29: 772-778, 1998.
8. BATTERY JP, Riddell A, McVernon J, Chantler T, Lane L, Bowen MJ, Diggle L, Morris R, Harnden A, Lockhart S, Pollard AJ, Cartwright K and Moxon ER. Immunogenicity and safety of a combination pneumococcal-meningococcal vaccine in infants: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 293: 1751-1758, 2005.
9. Chatterjee A, O'Keefe C, Varman M, Klein NP, Lubber S, Tomovici A and Noriega F. Comparative immunogenicity and safety of different multivalent component pertussis vaccine formulations and a 5-component acellular pertussis vaccine in infants and toddlers: A randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Vaccine* 30: 3360-3368, 2012.
10. Cheng HK, Rajadurai VS, Amin Z, Sriram B, Yee MF, Han HH, Bock HL and Safary A. Immunogenicity and reactogenicity of two regimens of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccines administered to infants primed at birth with hepatitis B vaccine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 35: 685-692, 2004.
11. Chevallier B, Vesikari T, Brzostek J, Knuf M, Bernal N, Aristegui J, Borys D, Cleerhout J, Lommel P and Schuerman L. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 28: S109-S118, 2009.
12. Ciarlet M, He S, Lai S, Petrecz M, Yuan G, Liu GF, Mikviman E, Heaton PM, Panzer F, Rose T, Koller DY, Van D and Schodde F. Concomitant use of the 3-dose oral pentavalent rotavirus vaccine with a 3-dose primary vaccination course of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type b vaccine: immunogenicity and reactogenicity. *Pediatr Infect Dis J* 28: 177-181, 2009.
13. Dagan R, Botujansky C, Waternberg N, Arbelli Y, Belmaker I, Ethevenaux C and Fritzell B. Safety and immunogenicity in young infants of Haemophilus b-tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis-enhanced inactivated poliovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 13: 356-361, 1994
14. Dagan R, Goldblatt D, Maleckar JR, Yaich M and Eskola J. Reduction of antibody response to an 11-valent pneumococcal vaccine coadministered with a vaccine containing acellular pertussis components. *Infect Immun* 72: 5383-5391, 2004.
15. David S, Vermeer-de B and van d. Reactogenicity of infant whole cell pertussis combination vaccine compared with acellular pertussis vaccines with or without simultaneous pneumococcal vaccine in the Netherlands. *Vaccine* 26: 5883-5887, 2008.
16. Diaz MF, Halperin SA, Tapiero B, Hoffenbach A, Zappacosta PS, Radley D, Bradshaw S, Martin JC, Boslego JW, Hesley TM, Bhuyan PK and 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. *Vaccine* 29: 1324-1331, 2011.
17. Durando P, Crovari P, Ansaldi F, Sticchi L, Sticchi C, Turello V, Marensi L, Giacchino R, Timitilli A, Carloni R, Azzari C and Icardi G. Universal childhood immunisation against Streptococcus pneumoniae: The five-year experience of Liguria Region, Italy. *Vaccine* 27: 3459-3462, 2009.

18. Eskola J, Olander RM, Hovi T, Litmanen L, Peltola S and Kayhty H. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Lancet* 348: 1688-1692, 1996.
19. Esposito S, Lizioli A, Lastrico A, Begliatti E, Rognoni A, Tagliabue C, Cesati L, Carreri V and Principi N. Impact on respiratory tract infections of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months of age. *Respir Res* 8: 12, 2007.
20. Esposito S, Tansey S, Thompson A, Razmpour A, Liang J, Jones TR, Ferrera G, Maida A, Bona G, Sabatini C, Pagni L, Emini EA, Gruber WC, Scott DA and Principi N. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin Vaccine Immunol* 17: 1017-1026, 2010.
21. Faldella G, Galletti S, Corvaglia L, Ancora G and Alessandrini R. Safety of DTaP-IPV-HiB-HBV hexavalent vaccine in very premature infants. *Vaccine* 25: 1036-1042, 2007.
22. Gabutti G, Zepp F, Schuerman L, Dentico P, Bamfi F, Soncini R, Habermehl P, Knuf M and Crovari P. Evaluation of the immunogenicity and reactogenicity of a DTPa-HBV-IPV Combination vaccine co-administered with a Hib conjugate vaccine either as a single injection of a hexavalent combination or as two separate injections at 3, 5 and 11 months of age. *Scand J Infect Dis* 36: 585-592, 2004.
23. Galindo M, Lago PM, Caceres V, Landaverde M and Sutter R. Randomized, placebo-controlled trial of inactivated poliovirus vaccine in Cuba. *New Engl J Med* 356: 1536-1544, 2007.
24. Giambi C, Bella A, Barale A, Montu D, Marchisio M, Oddone M, Zito S, Rapicetta M, Chionne P, Madonna E and Ciofi d. A cohort study to evaluate persistence of hepatitis B immunogenicity after administration of hexavalent vaccines. *BMC Infect Dis* 8: 100, 2008.
25. Gimenez SF, Kieninger DM, Kueper K, Martinon TF, Bernaola E, Diez DJ, Steul K, Juergens C, Gurtman A, Giardina P, Liang JZ, Gruber WC, Emini EA, Scott DA and -study-group. Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and Haemophilus influenzae type b when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine* 29: 6042-6048, 2011.
26. Givon-Lavi N, Greenberg D and Dagan R. Immunogenicity of alternative regimens of the conjugated 7-valent pneumococcal vaccine: A randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 29: 756-762, 2010.
27. Gold R, Barreto L, Ferro S, Thippawong J, Guasparini R, Meekison W, Russell M, Mills E, Harrison D and Lavigne P. Safety and immunogenicity of a fully liquid vaccine containing five-component pertussis-diphtheria-tetanus-inactivated poliomyelitis-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines administered at two, four, six and 18 months of age. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 18: 241-248, 2007.
28. Gold R, Scheifele D, Barreto L, Wiltsey S, Bjornson G, Meekison W. Safety and immunogenicity of Haemophilus influenzae vaccine (tetanus toxoid conjugate) administered concurrently or combined with diphtheria and tetanus toxoids, pertussis vaccine and inactivated poliomyelitis vaccine to healthy infants at two, four and six months of age *Pediatric Infectious Disease Journal* (1994) 13:5 (348-355).
29. Gossger N, Snape MD, Yu LM, Finn A, Bona G, Esposito S, Principi N, Diez DJ, Sokal E, Becker B, Kieninger D, Prymula R, Dull P, Ypma E, Toneatto D, Kimura A, Pollard AJ and -European-MenB-Vaccine-Study-Group. Immunogenicity and tolerability of recombinant serogroup B meningococcal vaccine administered with or without routine infant vaccinations according to different immunization

- schedules: a randomized controlled trial. JAMA : the journal of the American Medical Association 307: 573-582, 2012.
30. Grimprel E, Wysocki J, Boissard F, Thomas S, Mwawasi G and Reynolds D. Immunogenicity and safety of fully liquid DTaP5-IPV-Hib compared with DTaP3-IPV/Hib when both coadministered with a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) at 2, 3, 4, and 12 to 18 months of age: A phase III, single-blind, randomised, controlled, multicentre study. Vaccine 29: 7370-7378, 2011.
 31. Guerra FA, Blatter MM, Greenberg DP, Pichichero M and Noriega FR. Safety and immunogenicity of a pentavalent vaccine compared with separate administration of licensed equivalent vaccines in US infants and toddlers and persistence of antibodies before a preschool booster dose: a randomized, clinical trial. Pediatrics 123: 301-312, 2009.
 32. Gylca R, Gylca V, Benes O, Melnic A, Chicu V, Weisbecker C, Willems P and Kaufhold A. A new DTPa-HBV-IPV vaccine co-administered with Hib, compared to a commercially available DTPw-IPV/Hib vaccine co-administered with HBV, given at 6, 10 and 14 weeks following HBV at birth. Vaccine 19: 825-833, 2001.
 33. Habermehl P, Leroux RG, Sanger R, Machler G and 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. Human vaccines 6: 640-651, 2010.
 34. Halperin BA, Halperin SA, McGrath P, Smith B and Houston T. Use of lidocaine-prilocaine patch to decrease intramuscular injection pain does not adversely affect the antibody response to diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate and hepatitis B vaccines in infants from birth to six months of age. Pediatr Infect Dis J 21: 399-405, 2002.
 35. Halperin SA, Langley JM, Hesley TM, Zappacosta PS, Radley D, Smith B, Hoffenbach A, Boslego J and 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. Hum Vaccin 1: 245-250, 2005.
 36. Halperin SA, McDonald J, Samson L, Danzig L, Santos G, Izu A, Smith B and MacDonald N. Simultaneous administration of meningococcal C conjugate vaccine and diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in children: a randomized double-blind study. Clin Invest Med 25: 243-251, 2002.
 37. Halperin SA, Scheifele D, Mills E, Guasparini R, Humphreys G, Barreto L and Smith B. Nature, evolution, and appraisal of adverse events and antibody response associated with the fifth consecutive dose of a five-component acellular pertussis-based combination vaccine. Vaccine 21: 2298-2306, 2003.
 38. Halperin SA, Tapiero B, Diaz MF, Law BJ, Hoffenbach A, Zappacosta PS, Radley D, McC Carson BJ, Martin JC, Brackett LE, Boslego JW, Hesley TM, Bhuyan PK and Silber JL. Safety and immunogenicity of a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae b conjugate-hepatitis B vaccine at 2, 3, 4, and 12-14 months of age. Vaccine 27: 2540-2547, 2009.
 39. Halsey NA, Blatter M, Bader G, Thoms ML, Willingham FF, O'Donovan JC, Pakula L, Berut F, Reisinger KS and Meschivitz C. Inactivated poliovirus vaccine alone or sequential inactivated and oral poliovirus vaccine in two-, four- and six-month-old infants with combination Haemophilus influenzae type B/hepatitis B vaccine. Pediatr Infect Dis J 16: 675-679, 1997.

40. Hanson D, Hall W, Mills LL, Au S, Bhagat R, Hernandez M, Slomba N and Ali R. Comparison of distress and pain in infants randomized to groups receiving standard versus multiple immunizations. *Infant Behav Dev* 33: 289-296, 2010.
41. Hatfield LA, Gusic ME, Dyer AM and Polomano RC. Analgesic properties of oral sucrose during routine immunizations at 2 and 4 months of age. *Pediatrics* 121: e327-e334, 2008.
42. Homme JH and Fischer PR. Prophylactic paracetamol at the time of infant vaccination reduces the risk of fever but also reduces antibody response. *Evid -Based Med* 15: 50-51, 2010.
43. Ipp M, Parkin PC, Lear N, Goldbach M, Taddio A. Order of vaccine injection and infant pain response. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009 May;163(5):469-72.
44. Jorgensen P, Poethko-Müller C, Hellenbrand W, Jilg W, Thierfelder W, Meyer C, an der Heiden M, Schlaud M, Radun D. Low hepatitis B immunogenicity of a hexavalent vaccine widely used in Germany: results of the German Health Survey for Children and Adolescents, 2003-2006. *Epidemiol Infect*. 2010 Nov;138(11):1621-9. Epub 2010 Mar 17.
45. Kanra G, Viviani S, Yurdakok K, Ozmert E, Yalcin S, Baldini A, Multu B, Kara A, Ceyhan M and Podda A. Safety, tolerability and immunogenicity of a Haemophilus influenzae type b vaccine containing aluminum phosphate adjuvant administered at 2, 3 and 4 months of age. *Turk J Pediatr* 41: 421-427, 1999.
46. Kayhty H, Ahman H, Eriksson K, Sorberg M and Nilsson L. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 24: 108-114, 2005.
47. Khalak R, Pichichero ME and D'Angio CT. Three-year follow-up of vaccine response in extremely preterm infants. *Pediatrics* 101: 597-603, 1998.
48. Kieninger DM, Kueper K, Steul K, Juergens C, Ahlers N, Baker S, Jansen KU, Devlin C, Gruber WC, Emini EA and Scott DA. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine* 2010;28:4192-203.
49. Kilpi TM, Silfverdal SA, Nilsson L, Syrjanen R, Belloni C, Desole M, Triban C, Storsaeter J, Soila M and Jacquet JM. Immunogenicity and reactogenicity of two diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccines administered at 3, 5 and 11-12 months of age. *Hum Vaccin* 5: 18-25, 2009.
50. Kitchin N, Southern J, Morris R, Hemme F, Cartwright K, Watson M and Miller E. A randomised controlled study of the reactogenicity of an acellular pertussis-containing pentavalent infant vaccine compared to a quadrivalent whole cell pertussis-containing vaccine and oral poliomyelitis vaccine, when given concurrently with meningococcal group C conjugate vaccine to healthy UK infants at 2, 3 and 4 months of age. *Vaccine* 24: 3964-3970, 2006.
51. Kitchin NRE, Southern J, Morris R, Hemme F, Thomas S, Watson MW, Cartwright K and Miller E. Evaluation of a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b vaccine given concurrently with meningococcal group C conjugate vaccine at 2, 3 and 4 months of age. *Arch Dis Child* 92: 11-16, 2007.
52. Klein NP, Gans HA, Sung P, Yasukawa LL, Johnson J, Sarafanov A, Chumakov K, Hansen J, Black S and Dekker CL. Preterm infants' T cell responses to inactivated poliovirus vaccine. *J Infect Dis* 201: 214-222, 2010.

53. Knuf M, Habermehl P, Cimino C, Petersen G and Schmitt HJ. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a DTPa-HBV-IPV/Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine* 24: 4727-4736, 2006.
54. Knuf M, Pantazi CA, Pfletschinger U, Tichmann S, I, Maurer H, Maurer L, Fischbach T, Zinke H, Pankow CH, Papaevangelou V, Bianco V, Van der Wielen M and Miller JM. An investigational tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine co-administered with Infanrix® hexa is immunogenic, with an acceptable safety profile in 12-23-month-old children. *Vaccine* 29: 4264-4273, 2011
55. Knuf M, Schmitt HJ, Jacquet JM, Collard A, Kieninger D, Meyer CU, Siegrist CA and Zepp F. Booster vaccination after neonatal priming with acellular pertussis vaccine. *J Pediatr* 156: 675-678, 2010.
56. Knuf M, Schmitt HJ, Wolter J, Schuerman L, Jacquet JM, Kieninger D, Siegrist CA and Zepp F. Neonatal vaccination with an acellular pertussis vaccine accelerates the acquisition of pertussis antibodies in infants. *J Pediatr* 152: 655-660, 2008.
57. Knuf M, Szenborn L, Moro M, Petit C, Bernal N, Bernard L, Dieussaert I and Schuerman L. Immunogenicity of routinely used childhood vaccines when coadministered with the 10-valent pneumococcal non-typeable haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV). *Pediatr Infect Dis J* 28: S97-S108, 2009.
58. Knutsson N, Trollfors B, Taranger J, Bergfors E, Sundh V, Lagergard T, Ostergaard E, Cicirello H and Kayhty H. Immunogenicity and reactogenicity of diphtheria, tetanus and pertussis toxoids combined with inactivated polio vaccine, when administered concomitantly with or as a diluent for a Hib conjugate vaccine. *Vaccine* 19: 4396-4403, 2001.
59. Kosalaraksa P, Thisyakorn U, Benjaponpitak S, Chokephaibulkit K and Santos-Lima E. Immunogenicity and safety study of a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T combined vaccine compared to a licensed DTaP-IPV-Hep B//PRP-T comparator, both concomitantly administered with a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine at 2, 4, and 6 months of age in Thai infants. *Int J Infect Dis* 15: e249-e256, 2011.
60. Kumar TS, Abraham P, Raghuraman S and Cherian T. Immunogenicity of indigenous recombinant hepatitis B vaccine in infants following a 0, 1, 2-month vaccination schedule. *Indian Pediatrics* 37: 75-80, 2000.
61. Lackmann GM. Comparative investigation of the safety of hexavalent vaccines for primary scheduled infant immunizations in Germany over a time period of 2 years. *Med Sci Monit* 10: I96-I98, 2004.
62. Lagos R, Hoffenbach A, Scemama M, Dupuy M, Schodel F, Hessel L and Levine M. Lot-to-lot consistency of a combined hexavalent diphtheria-tetanus-acellular-pertussis, hepatitis B, inactivated polio and haemophilus B conjugate vaccine, administered to healthy Chilean infants at two, four and six months of age. *Hum Vaccin* 1: 112-117, 2005.
63. Lanata C, Zambrano B, Ecker L, Amemiya I. Immunogenicity and safety of a fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T Vaccine at 2-4-6 Months of Age in Peru; *J Vaccines Vaccin* 2012, 3:1
64. Langue J, Ethevenaux C, Champsaur A, Fritzell B, Begue P and Saliou P. Safety and immunogenicity of Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate, presented in a dual-chamber syringe with diphtheria- tetanus-pertussis and inactivated poliomyelitis combination vaccine. *Eur J Pediatr* 158: 717-722, 1999.
65. Lee CY, Thipphawong J, Huang LM, Lee PI, Chiu HH, Lin W, Debois H, Harrison D, Xie F and Barreto L. An evaluation of the safety and immunogenicity of a five-component acellular pertussis, diphtheria,

- and tetanus toxoid vaccine (DTaP) when combined with a Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in Taiwanese infants. *Pediatrics* 103: 25-30, 1999.
66. Lin TY, Lu CY, Chang LY, Chiu CH, Huang YC, Bock HL, Tang H, Francois N, Moreira M, Schuerman L and Huang LM. Immunogenicity and safety of 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with routine childhood vaccines in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2012.
67. Lin TY, Wang YH, Chang LY, Huang YC, Kao HT, Lin PY, Lu HK, Chavand P and Ortiz E. A fully liquid diphtheria-tetanus-five component acellular pertussis-inactivated poliomyelitis--Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine: immunogenicity and safety of primary vaccination in Taiwanese infants. *Int J Infect Dis* 11: 129-136, 2007
68. Lin TY, Wang YH, Huang YC, Chiu CH, Lin PY, Chen CJ, Chavand P and Ortiz E. One-year post-primary antibody persistence and booster immune response to a fully liquid five-component acellular pertussis, diphtheria, tetanus, inactivated poliomyelitis, Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Int J Infect Dis* 11: 488-495, 2007.
69. Linder N, Handsher R, German B, Sirota L, Bachman M, Zinger S, Mendelson E and Barzilai A. Controlled trial of immune response of preterm infants to recombinant hepatitis B and inactivated poliovirus vaccines administered simultaneously shortly after birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 83: F24-F27, 2000.
70. Macias M, Lanata CF, Zambrano B, Gil AI, Amemiya I, Mispireta M, Ecker L and Santos-Lima E. Safety and immunogenicity of an investigational fully liquid hexavalent: DTaP IPV Hep B PRP T vaccine at 2, 4, 6 months of age compared to licensed vaccines in Latin America. *Pediatr Infect Dis J* 2012.
71. Madhi SA, Mitha I, Cutland C, Groome M and Santos-Lima E. Immunogenicity and safety of an investigational fully liquid hexavalent combination vaccine versus licensed combination vaccines at 6, 10, and 14 weeks of age in healthy South African infants. *Pediatr Infect Dis J* 30: e68-e74, 2011.
72. Mantadakis E, Thomaidis S, Efraimidou EN, Ramatani A and Chatzimichael A. Transient hepatitis B surface antigen circulation after Infanrix-Hexa: a case report and review of the literature. *Eur J Pediatr* 169: 1139-1141, 2010.
73. Marchant CD, Miller JM, Marshall GS, Blatter M, Aris E, Friedland LR and Boutriau D. Randomized trial to assess immunogenicity and safety of haemophilus influenzae type B and neisseria meningitidis serogroups C and y-tetanus toxoid conjugate vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 29: 48-52, 2010.
74. Marshall GS, Marchant CD, Blatter M, Friedland LR, Aris E and Miller JM. Co-administration of a novel Haemophilus influenzae type b and Neisseria meningitidis serogroups C and Y-tetanus toxoid conjugate vaccine does not interfere with the immune response to antigens contained in infant vaccines routinely used in the United States. *Hum Vaccin* 7: 258-264, 2011.
75. Marshall H, McIntyre P, Robertson D, Dinan L and Hardt K. Primary and booster immunization with a diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B (DTPa-HBV) and Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine administered separately or together is safe and immunogenic. *Int J Infect Dis* 14: e41-e49, 2010.
76. Martinon-Torres F, Gimenez-Sanchez F, Gurtman A, Bernaola E, Diez-Domingo J, Carmona A, Sidhu M, Sarkozy DA, Gruber WC, Emini EA and Scott DA. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with meningococcal C-tetanus toxoid conjugate and other routine pediatric vaccinations: immunogenicity and safety. *Pediatr Infect Dis J* 31: 392-399, 2012.

77. Moss SJ, Fenton AC, Toomey J, Grainger A, Borrow R, Balmer P, Smith J and Gennery AR. Immunogenicity of a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine administered concurrently with a combination diphtheria, tetanus, five-component acellular pertussis, inactivated polio, and Haemophilus influenzae type B vaccine and a meningococcal group C conjugate vaccine at 2, 3, and 4 months of age. *Clin Vaccine Immunol* 17: 311-316, 2010.
78. Moss SJ, Fenton AC, Toomey JA, Grainger AJ, Smith J and Gennery AR. Responses to a conjugate pneumococcal vaccine in preterm infants immunized at 2, 3, and 4 months of age. *Clin Vaccine Immunol* 17: 1810-1816, 2010.
79. Neto HB, Colucci A, Puccini RF and Farhat CK. Immunogenicity of a combined DTPa-HB vaccine co-administered with Haemophilus influenzae type B conjugate vaccine (PRP-T) for primary and booster vaccinations. *Braz J Infect Dis* 9: 363-373, 2005.
80. Newton S, Owusu AS, Ampofo W, Zandoh C, Adjuik M, Adjei G, Tchum S, Filteau S and Kirkwood BR. Vitamin A supplementation enhances infants' immune responses to hepatitis B vaccine but does not affect responses to Haemophilus influenzae type b vaccine. *The Journal of nutrition* 137: 1272-1277, 2007.
81. Nolan T, Altmann A, Skeljo M, Streeton C and Schuerman L. Antibody persistence, PRP-specific immune memory, and booster responses in infants immunised with a combination DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine. *Vaccine* 23: 14-20, 2004.
82. Olivier C, Belohradsky BH, Stojanov S, Bonnet E, Petersen G and Liese JG. Immunogenicity, reactogenicity, and safety of a seven-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) concurrently administered with a fully liquid DTPa-IPV-HBV-Hib combination vaccine in healthy infants. *Vaccine* 26: 3142-3152, 2008.
83. Omenaca F, Aristegui J, Tejedor JC, Moreno-Perez D, Ruiz-Contreras J, Merino JM, Muro B, Sanchez-Tamayo T, Castro F, Cabanillas L, Peddiraju K, Mesaros N and Miller JM. Combined Haemophilus Influenzae type B-Neisseria meningitidis serogroup C vaccine is immunogenic and well tolerated in preterm infants when coadministered with other routinely recommended vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 30: e216-e224, 2011.
84. Omenaca F, Dal-Re R, D'Apuzzo V, Kattamis C, Gnehm HP, Garcia-Sicilia J and Garcia-Corbeira P. Reactogenicity of DTPa-HBV/Hib vaccine administered as a single injection vs DTPa-HBV and Hib vaccines administered simultaneously at separate sites, to infants at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* #20;19: 4260-4266, 2001.
85. Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R and Garcia-Corbeira P. Hepatitis B response of premature infants after primary and booster immunisation with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus/haemophilus influenzae type B vaccine. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010: 802503, 2010.
86. Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, Sistiaga-Hernando A and Garcia-Corbeira P. Antibody persistence and booster vaccination during the second and fifth years of life in a cohort of children who were born prematurely. *Pediatr Infect Dis J* 26: 824-829, 2007.
87. Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, Boceta R and Torres V. Antipolyribosyl ribitol phosphate response of premature infants to primary and booster vaccination with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus/Haemophilus influenzae type b vaccine. *Pediatrics* 119: e179-e185, 2007.

88. Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Garcia-Corbeira P, Boceta R, Romero A, Lopez G and Dal-Re R. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and Haemophilus influenzae type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics* 116: 1292-1298, 2005.
89. Omenaca F, Merino JM, Tejedor JC, Constantopoulos A, Papaevangelou V, Kafetzis D, Tsirka A, Athanassiadou F, Anagnostakou M, Francois N, Borys D and Schuerman L. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 128: e290-e298, 2011.
90. Pace D, Snape M, Westcar S, Hamaluba M, Yu LM, Begg N, Wysocki J, Czajka H, Maechler G, Boutriau D and Pollard AJ. A new combination Haemophilus influenzae type B and Neisseria meningitidis serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine for primary immunization of infants. *Pediatr Infect Dis J* 26: 1057-1059, 2007.
91. Partridge S, Alvey J, Bernstein H, Blatter M, Bottenfield G, Guerrero J, Senders SD, Schuerman L, Chevart B and 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 Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Vaccine* 25: 1806-1813, 2007.
92. Paulke-Korinek M, Fischmeister G, Grac A, Rendi-Wagner P, Kundi M, Mohsenzadeh-Rabbani A, Moritz K, Fenninger B, Jarisch R, Jasinska J, Holzmann H, Wiedermann U and Kollaritsch H. Persistence of antibodies in 4-8 year old austrian children after vaccination with hexavalent DTaP-HBV-IPV/Hib and MMR vaccines. *Vaccine* 29: 5130-5136, 2011.
93. Pichichero ME and Passador S. Administration of combined diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine, hepatitis B vaccine, and Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine to infants and response to a booster dose of Hib conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 25: 1378-1384, 1997.
94. Pichichero ME, Blatter MM, Reisinger KS, Harrison CJ, Johnson CE, Steinhoff MC, Senders SD, Rothstein EP, Willems P and Howe BJ. Impact of a birth dose of hepatitis B vaccine on the reactogenicity and immunogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b combination vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 21: 854-859, 2002.
95. Poolman J, Frasc C, Nurkka A, Käyhty H, Biemans R and Schuerman L. Impact of the Conjugation Method on the Immunogenicity of Streptococcus pneumoniae Serotype 19F Polysaccharide in Conjugate Vaccines. *Clin vaccine immunol* 18(2): 327-336, 2011.
96. Poolman J, Kaufhold A, De GD and Goldblatt D. Clinical relevance of lower Hib response in DTPa-based combination vaccines. *Vaccine* 19: 2280-2285, 2001.
97. Pourcyrous M, Korones SB, Crouse D and Bada HS. Interleukin-6, C-reactive protein, and abnormal cardiorespiratory responses to immunization in premature infants. *Pediatrics* 101: E3, 1998.
98. Prymula R, Chlibek R, Splino M, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P and Schuerman L. Safety of the 11-valent pneumococcal vaccine conjugated to non-typeable Haemophilus influenzae-derived protein D in the first 2 years of life and immunogenicity of the co-administered hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, Haemophilus influenzae type b and control hepatitis A vaccines. *Vaccine* 26: 4563-4570, 2008.
99. Prymula R, Peeters P, Chrobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, Kohl I, Lommel P, Poolman J, Prieels JP, Schuerman L. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both Streptococcus pneumoniae and non-typable Haemophilus influenzae: a randomised double-blind efficacy study *Lancet*. 2006 Mar 4;367(9512):740-8.

100. Prymula R, Siegrist CA, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, Lommel P, Kaliskova E, Borys D and Schuerman L. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet* 374: 1339-1350, 2009
101. Rennels MB, Englund JA, Bernstein DI, Losonsky GA, Anderson EL, Pichichero ME, Munoz FM and Wolff MC. Diminution of the anti-polyribosylribitol phosphate response to a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis/Haemophilus influenzae type b vaccine by concurrent inactivated poliovirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 19: 417-423, 2000.
102. Rinderknecht S, Bryant K, Nolan T, Pavia-Ruz N, Doniz CA, Weber MAR, Cohen C, Aris E, Mesaros N and Miller JM. The safety profile of Haemophilus influenzae type b-Neisseria meningitidis serogroups C and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (HibMenCY). *Hum Vaccines Immunother* 8: 294-301, 2012.
103. Rosado MM, Scarsella M, Pandolfi E, Cascioli S, Giorda E, Chionne P, Madonne E, Gesualdo F, Romano M, Ausiello CM, Rapicetta M, Zanetti AR, Tozzi A and Carsetti R. Switched memory B cells maintain specific memory independently of serum antibodies: the hepatitis B example. *Eur J Immunol* 41: 1800-1808, 2011
104. Ruiz-Palacios GM, Guerrero ML, Hernandez-Delgado L, Lavalle-Villalobos A, Casas-Munoz A, Cervantes-Apolinar Y, Moreira M and Schuerman L. Immunogenicity, reactogenicity and safety of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Mexican infants. *Hum Vaccines* 7: 1137-1145, 2011.
105. Russell FM, Carapetis JR, Balloch A, Licciardi PV, Jenney AWJ, Tikoduadua L, Waqatakirewa L, Pryor J, Nelson J, Byrnes GB, Cheung YB, Tang MLK and Mulholland EK. Hyporesponsiveness to re-challenge dose following pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age, a randomized controlled trial. *Vaccine* 28: 3341-3349, 2010.
106. Russell FM, Licciardi PV, Balloch A, Biaukula V, Tikoduadua L, Carapetis JR, Nelson J, Jenney AWJ, Waqatakirewa L, Colquhoun S, Cheung YB, Tang MLK and Mulholland EK. Safety and immunogenicity of the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine at 12 months of age, following one, two, or three doses of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in infancy. *Vaccine* 28: 3086-3094, 2010.
107. Scheifele DW, Halperin SA, Rubin E, Tapiero B, Guasparini R, Meekison W, Predy G, Mills E and Noriega F. Safety and immunogenicity of a pentavalent combination vaccine (diphtheria, tetanus, acellular pertussis, polio, and haemophilus influenzae type B conjugate) when administered as a fourth dose at 15 to 18 months of age. *Hum Vaccin* 1: 180-186, 2005.
108. Scheifele DW, Halperin SA, Smith B, Ochnio J, Meloff K and Duarte MD. Assessment of the compatibility of co-administered 7-valent pneumococcal conjugate, DTaP/IPV/PRP-T Hib and hepatitis B vaccines in infants 2-7 months of age. *Vaccine* 24: 2057-2064, 2006.
109. Schmitt HJ, Knuf M, Ortiz E, Sanger R, Uwamwezi MC and 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. *J Pediatr* 137: 304-312, 2000.
110. Schmitt HJ, Maechler G, Habermehl P, Knuf M, Saenger R, Begg N and Boutriau D. Immunogenicity, reactogenicity, and immune memory after primary vaccination with a novel

- Haemophilus influenzae-Neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccine. Clin Vaccine Immunol 14: 426-434, 2007.
111. Schmitt HJ, Steul KS, Borkowski A, Ceddia F, Ypma E and Knuf M. Two versus three doses of a meningococcal C conjugate vaccine concomitantly administered with a hexavalent DTaP-IPV-HBV/Hib vaccine in healthy infants. Vaccine 26: 2242-2252, 2008
 112. Shao PL, Lu CY, Hsieh YC, Bock HL and Huang LM. Immunogenicity and reactogenicity of diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type B. J Formos Med Assoc 110: 336-341, 2011.
 113. Sharma H, Yadav S, Lalwani S, Gupta V, Kapre S, Jadhav S, Chakravarty A, Parekh S and Palkar S. A phase III randomized, controlled study to assess the immunogenicity and tolerability of DTPw-HBV-Hib, a liquid pentavalent vaccine in Indian infants. Vaccine 29: 2359-2364, 2011.
 114. Sharma HJ, Patil VD, Lalwani SK, Manglani MV, Ravichandran L, Kapre SV, Jadhav SS, Parekh SS, Ashtagi G, Malshe N, Palkar S, Wade M, Arunprasath TK, Kumar D and Shewale SD. Assessment of safety and immunogenicity of two different lots of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae type b vaccine manufactured using small and large scale manufacturing process. Vaccine 30: 510-516, 2012.
 115. Shinefield HR, Black S, Ray P, Chang I, Lewis N, Fireman B, Hackell J, Paradiso PR, Siber G, Kohberger R, Madore DV, Malinowski FJ, Kimura A, Le C, Landaw I, Aguilar J and Hansen J. Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers. Pediatr Infect Dis J 18: 757-763, 1999.
 116. Silfverdal SA, Ekholm L and Bodin L. Breastfeeding enhances the antibody response to Hib and Pneumococcal serotype 6B and 14 after vaccination with conjugate vaccines. Vaccine 25: 1497-1502, 2007.
 117. Slack MH, Cade S, Schapira D, Thwaites RJ, Crowley-Luke A, Southern J, Borrow R and Miller E. DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunisation. Arch Dis Child 90: 338-341, 2005.
 118. Snape MD, Klinger CL, Daniels ED, John TM, Layton H, Rollinson L, Pestrige S, Dymond S, Galiza E, Tansey S, Scott DA, Baker SA, Jones TR, Yu LM, Gruber WC, Emini EA, Faust SN, Finn A, Heath PT and Pollard AJ. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial. Pediatr Infect Dis J 29: e80-e90, 2010.
 119. Soininen A, Nohynek H, Lucero M, Jousimies K, Ugpo J, Williams G, Kayhty H. IgG antibody concentrations after immunization with 11-valent mixed-carrier pneumococcal conjugate vaccine in efficacy trial against pneumonia among Filipino infants Vaccine (2009) 27:20 (2680-2688).
 120. Steiner M, Ramakrishnan G, Gartner B, Van D, Jacquet JM and Schuster V. Lasting immune memory against hepatitis B in children after primary immunization with 4 doses of DTPa-HBV-IPV/Hib in the first and 2nd year of life. BMC Infect Dis 10:9: 1-5, 2010.
 121. Tejedor JC, Moro M, Merino JM, Gomez-Campdera JA, Garcia-del-Rio M, Jurado A, Diez-Delgado FJ, Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Ruiz-Contreras J, Martin-Ancel A, Roca J, Boceta R, Garcia-Corbeira P, Maechler G and Boutriau D. Immunogenicity and reactogenicity of a booster dose of a novel combined haemophilus influenzae type b-neisseria meningitidis serogroup c-tetanus toxoid conjugate vaccine given to toddlers of 13-14 months of age with antibody persistence up to 31 months of age. Pediatr Infect Dis J 27: 579-588, 2008.

122. Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J, Castro J, Gomez-Campdera JA, Navarro ML, Merino JM, Martin-Ancel A, Roca J, Garcia-del-Rio M, Jurado A, Diez-Delgado FJ, Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, Garcia-Corbeira P, Jacquet JM, Collard A and Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of primary immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B vaccine coadministered with two doses of a meningococcal C-tetanus toxoid conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 25: 713-720, 2006.
123. Tejedor JC, Moro M, Ruiz-Contreras J, Castro J, Gomez-Campdera JA, Navarro ML, Merino JM, Martin-Ancel A, Roca J, Garcia-Del-Ri M, Jurado A, Diez-Delgado FJ, Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Boceta R, Garcia-Corbeira P, Collard A, Boutriau D, Schuerman L and Jacquet JM. Immunogenicity and reactogenicity of primary immunization with a novel combined Haemophilus influenzae Type b and Neisseria meningitidis Serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine coadministered with a Diphtheria-tetanus-acellular Pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus vaccine at 2, 4 and 6 months. *Pediatr Infect Dis J* 26: 1-7, 2007.
124. Tejedor JC, Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Verdaguer J, Van E, Esporin C, Molina V, Muro M, Mares J, Enrubia M, Moraga F, Garcia-Corbeira P, Dobbelaere K and Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of a three-dose primary vaccination course with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio-haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with a meningococcal C conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 23: 1109-1115, 2004.
125. Thisyakorn U, Pancharoen C, Chuenkitnongkol S and Ortiz E. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV//PRP-T vaccine (Pentaxim) booster during the second year of life in Thai children primed with an acellular pertussis combined vaccine. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 40: 282-294, 2009.
126. Thjodleifsson B, Davidsdottir K, Agnarsson U, Sigthorsson G, Kjeld M, Bjarnason I. Effect of Pentavac and measles-mumps-rubella (MMR) vaccination on the intestine Gut (2002) 51:6 (816-817). Date of Publication: December 2002
127. Thompson LA, Irigoyen M, Matiz LA, LaRussa PS, Chen S and Chimkin F. The impact of DTaP-IPV-HB vaccine on use of health services for young infants. *Pediatr Infect Dis J* 25: 826-831, 2006.
128. Tichmann I, Grunert D, Habash S, Preidel H, Schult R, Pfletschinger U, Gildberg PK, Meurice F and Sanger R. Persistence of antibodies in children primed with two different hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus and Haemophilus influenzae type B vaccines and evaluation of booster vaccination. *Hum Vaccin* 2: 249-254, 2006.
129. Tichmann I, Preidel H, Grunert D, Habash S, Schult R, Maier R, Gildberg PK, Sengespeik HC, Meurice F and Sanger R. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of two commercially available hexavalent vaccines administered as a primary vaccination course at 2, 4 and 6 months of age. *Vaccine* 23: 3272-3279, 2005
130. Tichmann-Schumann I, Soemantri P, Behre U, Disselhoff J, Mahler H, Maechler G, Sanger R, Jacquet JM and Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of diphtheria-tetanus-three-component acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus-Haemophilus influenzae type b vaccine coadministered with 7-valent pneumococcal conjugate Vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 24: 70-77, 2005.
131. Ugpo J, Lucero M, Williams G, Lechago M, Nillos L, Tallo V, Nohynek H. Reactogenicity and tolerability of a non-adjuvanted 11-valent diphtheria-tetanus toxoid pneumococcal conjugate vaccine in Filipino children *Vaccine* (2009) 27:20 (2723-2729).

132. Usonis V and Bakasenas V. Does concomitant injection of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis - Hepatitis B virus - Inactivated polio virus vaccine influence the reactogenicity and immunogenicity of commercial Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines? *Eur J Pediatr* 158: 398-402, 1999.
133. Van den Bergh MR, Spijkerman J, François N, Swinnen K, Borys D, Schuerman L, Veenhoven RH and 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. *The Pediatric infectious disease journal* 30: e170-e178, 2011.
134. Van Der Meeren O, Kuriyakose S, Kolhe D and Hardt K. Immunogenicity of Infanrix(trademark) hexa administered at 3, 5 and 11 months of age. *Vaccine* 30: 2710-2714, 2012.
135. Vanderkooi OG, Scheifele DW, Girgenti D, Halperin SA, Patterson SD, Gruber WC, Emini EA, Scott DA and Kellner JD. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine pediatric vaccinations in Canada. *Pediatr Infect Dis J* 31: 72-77, 2012.
136. Vazquez L, Garcia F, Ruttimann R, Coconier G, Jacquet JM and Schuerman L. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr* 97: 1243-1249, 2008.
137. Vesikari T, Karvonen A, Lindblad N, Korhonen T, Lommel P, Willems P, Dieussaert I and Schuerman L. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine in children aged 12 to 16 months. *Pediatr Infect Dis J* 29: e47-e56, 2010.
138. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen R, Meurice F, Han HH, Damaso S, Bouckennooghe A. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *A.Lancet*. 2007 Nov 24;370(9601):1757-63.
139. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Thollot F, Garcia-Corbeira P, Damaso S, Han HH, Bouckennooghe A. Immunogenicity and safety of the human rotavirus vaccine Rotarix co-administered with routine infant vaccines following the vaccination schedules in Europe. *Vaccine*. 2010 Jul 19;28(32):5272-9. Epub 2010 Jun 9.
140. Vesikari T, Wysocki J, Chevallier B, Karvonen A, Czajka H, Arséne J-P, Lommel P, Dieussaert I and Schuerman L. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) compared to the licensed 7vCRM vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:S66 -S76.
141. Vesikari T, Karvonen A, Borrow R, Kitchin N, Baudin M, Thomas S, Fiquet A. Results from a randomized clinical trial of coadministration of RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine, and NeisVac-C, a meningococcal serogroup C conjugate vaccine *Clinical and Vaccine Immunology* (2011) 18:5 (878-884). Date of Publication: May 2011.
142. Westerbeek EAM, van Elburg RM, van den Berg A, van den Berg J, Twisk JWR, Fetter WPF and Lafeber HN. Design of a randomised controlled trial on immune effects of acidic and neutral oligosaccharides in the nutrition of preterm infants: Carrot study. *BMC Pediatr* 8: 2008.

143. Wong SH, Lennon DR, Jackson CM, Stewart JM, Reid S, Ypma E, O'Hallahan JM, Oster P, Mulholland K and Martin DR. Immunogenicity and tolerability in infants of a New Zealand epidemic strain meningococcal B outer membrane vesicle vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 28: 385-390, 2009.
144. Wood N, McIntyre P, Marshall H and Robertson D. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. *Pediatr Infect Dis J* 29: 209-215, 2010.
145. Wysocki J, Tansey S, Brachet E, Baker S, Gruber W, Giardina P and Arora A. Randomised, controlled trial of concomitant pneumococcal and meningococcal conjugate vaccines. *Vaccine* 28: 7779-7786, 2010.
146. Wysocki J, Tejedor JC, Grunert D, Konior R, Garcia-Sicilia J, Knuf M, Bernard L, Dieussaert I and Schuerman L. Immunogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with different neisseria meningitidis serogroup C conjugate vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 28: S77-S88, 2009.
147. Yeh SH, Ward JI, Partridge S, Marcy SM, Lee H, Jing J, Curry ES and Howe BJ. Safety and immunogenicity of a pentavalent diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and polio combination vaccine in infants. *Pediatr Infect Dis J* 20: 973-980, 2001.
148. Zanetti AR, Romano L, Giambi C, Pavan A, Carnelli V, Baitelli G, Malchiodi G, Valerio E, Barale A, Marchisio MA, Montu D, Tozzi AE and D'Ancona F. Hepatitis B immune memory in children primed with hexavalent vaccines and given monovalent booster vaccines: an open-label, randomised, controlled, multicentre study. *Lancet Infect Dis* 10: 755-761, 2010.
149. Zepp F, Behre U, Kindler K, Laakmann KH, Pankow-Culot H, Mannhardt-Laakmann W, Beckers F, Descamps D and Willems P. Immunogenicity and safety of a tetravalent measles-mumps-rubella-varicella vaccine co-administered with a booster dose of a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated poliovirus-Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in healthy children aged 12-23 months. *Eur J Pediatr* 166: 857-864, 2007.
150. Zinke M, Disselhoff J, Gartner B and Jacquet JM. Immunological persistence in 4-6 and 7-9 year olds previously vaccinated in infancy with hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib. *Hum Vaccin* 6:189-193, 2010.
151. Zinke M, Kappes R, Kindler K, Paulus-Koschik A, Goering U, Disselhoff J, Soemantri P, Grunert D, Laakmann KH, Gunasekaran R, Gartner B and Jacquet JM. Immune memory to hepatitis B virus in 4-9-year old children vaccinated in infancy with four doses of hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine. *Hum Vaccin* 5: 592-598, 2009.
152. Aquino AGB, Brito MG, Doniz CEA, Herrera JFG, Macias M, Zambrano B, Plennevaux E and Santos-Limag E. A fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine for primary and booster vaccination of healthy Mexican children. *Vaccine* 30: 6492-6500, 2012.
153. Barkoff AM, Grondahl-Yli-Hannuksela K, Vuononvirta J, Mertsola J, Kallonen T and He Q. Differences in avidity of IgG antibodies to pertussis toxin after acellular pertussis booster vaccination and natural infection. *Vaccine* 30: 6897-6902, 2012.
154. Bergfors E and Trollfors B. Sixty-four children with persistent itching nodules and contact allergy to aluminium after vaccination with aluminium-adsorbed vaccines-prognosis and outcome after booster vaccination. *Eur J Pediatr* 172: 171-177, 2013.
155. Berner R, Boissard F, Thomas S, Mwawasi G and Reynolds D. Safety and immunogenicity of fully liquid DTaP5-IPV-Hib pediatric combination vaccine (Pediacef(registered trademark)) compared to

- DTaP3-HBV-IPV/Hib (Infanrix(registered trademark) Hexa) when coadministered with heptavalent pneumococcal conjugate vaccine (PCV7) as a booster at 11-18 months of age: A phase III, modified double-blind, randomized controlled, multicenter study. *Vaccine* 30: 5270-5277, 2012.
156. Borszewska-Kornacka MK, Sonczyk-Zapala A and Bober-Olesinska K. Immunisation in the newborns (less-than or equal to) 32 before discharge-preliminary data. *Pediatr Pol* 87: 540-544, 2012.
157. Bryant KA, Gurtman A, Girgenti D, Reisinger K, Johnson A, Pride MW, Patterson S, Devlin C, Gruber WC, Emini EA and Scott DA. Antibody responses to routine pediatric vaccines administered with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 32: 383-388, 2013.
158. Carollo M, Palazzo R, Bianco M, Pandolfi E, Chionne P, Fedele G, Tozzi AE, Carsetti R, Romano L and Ausiello CM. Hepatitis B specific T cell immunity induced by primary vaccination persists independently of the protective serum antibody level. *Vaccine* 31: 506-513, 2013.
159. Chotpitayasunondh T, Thisyakorn U, Pancharoen C, Chuenkitmongkol S and Ortiz E. Antibody persistence after primary and booster doses of a pentavalent vaccine against diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, haemophilus influenzae type B vaccine among Thai children at 18-19 months of age. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 43: 442-454, 2012.
160. Ferrera G, Cuccia M, Mereu G, Icardi G, Bona G, Esposito S, Marchetti F, Messier M, Kuriyakose S and Hardt K. Booster vaccination of pre-school children with reduced-antigen-content diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliovirus vaccine co-administered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A randomized, controlled trial in children primed according to a 2+1 schedule in infancy. *Hum Vaccines Immunother* 8: 355-362, 2012.
161. Findlow H, Borrow R, Andrews N, Waight P, Sheasby E, Matheson M, England A, Goldblatt D, Ashton L, Findlow J and Miller E. Immunogenicity of a single dose of meningococcal group C conjugate vaccine given at 3 months of age to healthy infants in the United Kingdom. *Pediatric Infectious Disease Journal* 31: 616-622, 2012.
162. Findlow H and Borrow R. Immunogenicity and Safety of a Meningococcal Serogroup A, C, Y and W Glycoconjugate Vaccine, ACWY-TT. *Adv Ther* 1-28, 2013.
163. Guo B, Page A, Wang H, Taylor R and McIntyre P. Systematic review of reporting rates of adverse events following immunization: An international comparison of post-marketing surveillance programs with reference to China. *Vaccine* 31: 603-617, 2013.
164. Halperin SA, Scheifele D, De Serres G, Noya F, Meekison W, Zickler P, Larrivee L, Langley JM, McNeil SA, Dobson S, Jordanov E, Thakur M, Decker MD and Johnson DR. Immune responses in adults to revaccination with a tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis vaccine 10 years after a previous dose. *Vaccine* 30: 974-982, 2012.
165. Khatami A, Snape MD, Wysocki J, John TM, Westcar S, Mesaros N, Peddiraju K, Boutriau D, Yu LM and Pollard AJ. Persistence of antibody response following a booster dose of hib-MenC-TT glycoconjugate vaccine to five years: A follow-up study. *Pediatric Infectious Disease Journal* 31: 1069-1073, 2012.
166. Klein NP, Weston WM, Kuriyakose S, Kolhe D, Howe B, Friedland LR and Van Der Meeren O. An open-label, randomized, multi-center study of the immunogenicity and safety of DTaP-IPV (Kinrix(trademark)) co-administered with MMR vaccine with or without varicella vaccine in healthy pre-school age children. *Vaccine* 30: 668-674, 2012.

167. Langley JM, Halperin SA, Rubin E, White C, McNeil S, Mutch J, Mackinnon-Cameron D and Smith B. Safety and immunogenicity of 2 mixed primary infant immunization schedules of pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis, and Haemophilus influenzae type b vaccines at 2, 4, and 6 months of age: A randomized controlled trial. *Pediatric Infectious Disease Journal* 31: 189-192, 2012
168. Heijstek MW, Van Gageldonk PGM, Berbers GAM and Wulffraat NM. Differences in persistence of measles, mumps, rubella, diphtheria and tetanus antibodies between children with rheumatic disease and healthy controls: A retrospective cross-sectional study. *Ann Rheum Dis* 71: 948-954, 2012.
169. Merchant N and Waldrop J. The safety advantages of pentavalent vaccines. *Nurse Pract* 37: 48-53, 2012.
170. Nelson JC, Yu O, Dominguez-Islas CP, Cook AJ, Peterson D, Greene SK, Yih WK, Daley MF, Jacobsen SJ, Klein NP, Weintraub ES, Broder KR and Jackson LA. Adapting group sequential methods to observational postlicensure vaccine safety surveillance: Results of a pentavalent combination DTaP-IPV-Hib vaccine safety study. *Am J Epidemiol* 177: 131-141, 2013.
171. Perry CM. Meningococcal Groups C and Y and Haemophilus b Tetanus Toxoid Conjugate Vaccine (HibMenCY-TT; MenHibrix((R))): A Review. *Drugs* 73: 703-713, 2013.
172. Prelog M, Almanzar G, Rieber N, Ottensmeier B, Zlamy M and Liese J. Differences of IgG antibody avidity after an acellular pertussis (aP) booster in adolescents after a whole cell (wcP) or aP primary vaccination. *Vaccine* 31: 387-393, 2013.
173. Quiambao B, Van Der Meeren O, Kolhe D and 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. *Hum Vaccines Immunother* 8: 337-344, 2012.
174. Rinderknecht S, Bryant K, Nolan T, Pavia-Ruz N, Doniz CA, Weber MAR, Cohen C, Aris E, Mesaros N and Miller JM. The safety profile of Haemophilus influenzae type b-Neisseria meningitidis serogroups C and Y tetanus toxoid conjugate vaccine (HibMenCY). *Hum Vaccines Immunother* 8: 294-301, 2012.
175. Ruiz-Palacios GM, Huang LM, Lin TY, Hernandez L, Lourdes Guerrero M, Villalobos AL, Van Der Wielen M, Moreira M, Fissette L, Borys D and Miller JM. Immunogenicity and safety of a booster dose of the 10-valent pneumococcal haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with the tetravalent meningococcal serogroups A, C, W-135 and y tetanus toxoid conjugate vaccine in toddlers: A randomized trial. *Pediatric Infectious Disease Journal* 32: 62-71, 2013.
176. Sharma H, Yadav S, Lalwani S, Kapre S, Jadhav S, Parekh S, Palkar S, Ravetkar S, Bahl S, Kumar R and Shewale S. Antibody persistence of two pentavalent DTwP-HB-Hib vaccines to the age of 15-18 months, and response to the booster dose of quadrivalent DTwP-Hib vaccine. *Vaccine* 31: 444-447, 2013.
177. Sharma HJ, Patil VD, Lalwani SK, Manglani MV, Ravichandran L, Kapre SV, Jadhav SS, Parekh SS, Ashtagi G, Malshe N, Palkar S, Wade M, Arunprasath TK, Kumar D and Shewale SD. Assessment of safety and immunogenicity of two different lots of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and Haemophilus influenzae type b vaccine manufactured using small and large scale manufacturing process. *Vaccine* 30: 510-516, 2012.

178. Tapiero B, Halperin SA, Dionne M, Meekison W, Diaz-Mitoma F, Zickler P, Rubin E, Embree J, Bhuyan P, Lee AW, Li M and 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. *Pediatric Infectious Disease Journal* 32: 54-61, 2013.
179. Vesikari T, Esposito S, Prymula R, Ypma E, Kohl I, Toneatto D, Dull P and Kimura A. Immunogenicity and safety of an investigational multicomponent, recombinant, meningococcal serogroup B vaccine (4CMenB) administered concomitantly with routine infant and child vaccinations: Results of two randomised trials. *Lancet* 381: 825-835, 2013
180. Weckx LY, Thompson A, Berezin EN, Faria SMD, Cunha CAD, Pride M, Patterson S, Gruber WC, Emini EA and Scott DA . A phase 3, randomized, double-blind trial comparing the safety and immunogenicity of the 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines, given with routine pediatric vaccinations, in healthy infants in Brazil. *Vaccine* 30: 7566-7572, 2012.
181. Wilson K and Hawken S. Incidence of adverse events in premature children following 2-mo vaccination. *Hum Vaccines Immunother* 8: 592-595, 2012.
182. Zanetti A, Parlato A, Romano L, Desole MG, Ferrera G, Giurdanella F, Zuliani M, Richard P, Thomas S and 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. *Vaccine* 30: 5770-5775, 2012
183. Lyseng-Williamson KA and Dhillon S. DTPa-HBV-IPV Hib vaccine (Infanrix hexa(trademark)): A guide to its use in infants. *Pediatr Drugs* 14: 337-343, 2012.
184. McCormack PL. DTaP-IPV-Hep B-Hib vaccine (Hexaxim(registered trademark)): A review of its use in primary and booster vaccination. *Pediatr Drugs* 15: 59-70, 2013.
185. Nunes MC and Madhi SA. Review of a new fully liquid, hexavalent vaccine: Hexaxim. *Expert Opin Biol Ther* 13: 575-593, 2013.
186. Santos-Lima E, B'Chir S and Lane A. Combined immunogenicity data for a new DTaP-IPV-Hep B-PRP-T vaccine (Hexaxim(trademark)) following primary series administration at 2, 4, 6 months of age in Latin America. *Vaccine* 31: 1255-1258, 2013.
187. Zhang L, Prietsch-Silvio OM, Axelsson I and Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
188. Huu TN, Toan NT, Tuan HM, Viet HL, Le Thanh Binh P, Yu TW, Shafi F, Habib A and Borys D. Safety and reactogenicity of primary vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in Vietnamese infants: A randomised, controlled trial. *BMC Infect Dis* 13: 2013.
189. Protokół badania 113151 (baza GSK)(do badania Huu 2013)
190. Knuf M, Pankow-Culot H, Grunert D, Rapp M, Panzer F, Kollges R, Fanic A, Habib A, Borys D, Dieussaert I and Schuerman L. Induction of immunologic memory following primary vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in infants. *Pediatric Infectious Disease Journal* 31: e31-e36, 2012.
191. Van Den Bergh MR, Spijkerman J, Swinnen KM, Francois NA, Pascal TG, Borys D, Schuerman L, Ijzerman EPF, Bruin JP, Van Der Ende A, Veenhoven RH and Sanders EAM. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein d-conjugate vaccine on nasopharyngeal

- bacterial colonization in young children: A randomized controlled trial. Clin Infect Dis 56: e30-e39, 2013.
192. Vermeulen F, Dirix V, Verscheure V, Damis E, Vermeulen D, Loch C and Mascart F. Persistence at one year of age of antigen-induced cellular immune responses in preterm infants vaccinated against whooping cough: Comparison of three different vaccines and effect of a booster dose. Vaccine 31: 1981-1986, 2013.
193. Wang IJ, Huang LM, Guo YL, Hsieh WS, Lin TJ and Chen PC. Haemophilus influenzae type b combination vaccines and atopic disorders: A prospective cohort study. J Formos Med Assoc 111: 711-718, 2012.
194. Dutta AK, Verghese VP, Pemde H, Mathew LG and Ortiz E. Immunogenicity and safety of a DTaP-IPV//PRP~T vaccine (Pentaxim) booster dose during the second year of life in Indian children primed with the same vaccine. Indian Pediatr 49: 793-798, 2012.
195. Protokół badania 107005 (baza GSK)(do badania Wysocki 2009)
196. Protokół badania 109507 (baza GSK)(do badania Wysocki 2009)
197. Protokół badania 105553 (baza GSK)(do badania Vesikari 2009)
198. Protokół badania 107706 (baza GSK)(do badania Vesikari 2010)
199. Protokół badania107046 (baza GSK) (do badania Vesikari 2009)
200. Protokół badania NCT00258154 (clinicaltrials.gov) (do Ciarlet 2009)
201. Protokół badania 106744 (baza GSK)(do badania Zinke 2009)
202. Protokół badania 106745 (baza GSK)(do badania Zinke 2009)
203. Protokół badania 210602/002 (baza GSK) (do badania Knuf 2008)
204. Gatchalian S, Bravo L, Cadrona-Carlos J, et al. A hexavalent DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine administered to Filipino infants at 6, 10 and 14 weeks and 12-15 months of age; importance of the birth dose of HBV. Philipp J Pediatr 2007;56(3):153-161
205. Becerra 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, Vaccine. 2012 Oct 5;30(45):6492-500
206. Lagos RE, Muñoz AE, Levine MM, Lepetic A, François N, Yarzabal JP, Schuerman L. Safety and immunogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) in Chilean children. Hum Vaccin. 2011 May;7(5):511-22
207. Huu TN, Toan NT, Tuan HM, Viet HL, Le Thanh Binh P, Yu TW, Shafi F, Habib A and Borys D. Safety and reactogenicity of primary vaccination with the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in Vietnamese infants: A randomised, controlled trial. BMC Infect Dis 13: 2013.
208. Omenaca F, Sarlangue J, Szenborn L, et al. Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European Infants: a randomized phase IIIb study. Pediatr Infect Dis J 2012;31(5):487-493
209. Pichichero ME, Deloria MA, Rennels MB, et al. A safety and immunogenicity comparison of 12 acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fourth dose in 15- to 20-month-old children. Pediatrics 1997;100(5):772-788

210. Kim CH, Kim JS, Cha SH, Kim KN, Kim JD, Lee KY, Kim HM, Kim JH, Hyuk S, Hong JY, Park SE, Kim YK, Kim NH, Fanic A, Borys D, Ruiz-Guinazu J, Moreira M, Schuerman L and Kim KH. Response to primary and booster vaccination with 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine in Korean infants. *Pediatr Infect Dis J* 30: e235-e243, 2011.
211. Rodriguez ZM, Goveia MG, Stek JE, Dallas MJ, Boslego JW, DiNubile MJ and Heaton PM. Concomitant use of an oral live pentavalent human-bovine reassortant rotavirus vaccine with licensed parenteral pediatric vaccines in the United States. *Pediatr Infect Dis J* 26: 221-227, 2007.
212. Kawamura N. Tokoeda Y. Oshima M. Okahata H. Tsutsumi H. Van Doorn L.J. Muto H. Smolenov I. Suryakiran P.V. Han H.H. Efficacy, safety and immunogenicity of RIX4414 in Japanese infants during the first two years of life, *Vaccine* (2011) 29:37 (6335-6341). Date of Publication: 26 August 2011
213. Silfverdal S.A. Høgh B. Bergsaker M.R. Skerlikova H. Lommel P. Borys D. Schuerman L. Immunogenicity of a 2-dose priming and booster vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine, *Pediatric Infectious Disease Journal* (2009) 28:10 (e276-e282).
214. Bell B.P. Negus S. Fiore A.E. Plotnik J. Dhotre K.B. Williams J. Shapiro C.N. McMahon B.J. Immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in infants and young children, *Pediatric Infectious Disease Journal* (2007) 26:2 (116-122)
215. Zhang Q. Pettitt E. Burkinshaw R. Race G. Shaw L. Finn A. Mucosal immune responses to meningococcal conjugate polysaccharide vaccines in infants *Pediatric Infectious Disease Journal* (2002) 21:3 (209-213).
216. Rennels M.B. Edwards K.M. Keyserling H.L. Reisinger K. Blatter M.M. Quataert S.A. Madore D.V. Chang I. Malinoski F.J. Hackell J.G. Paradiso Safety and immunogenicity of four doses of Neisseria meningitidis group C vaccine conjugated to CRM(197) in United States infants *Pediatric Infectious Disease Journal* (2001) 20:2 (153-159).
217. Scheifele DW, Guasparini R, Lavigne P, A comparative study of PENTA vaccine booster doses given at 12, 15, or 18 months of age. *Vaccine* 1999, 17 (6) 543-50

Nieadekwatny projekt badania

218. Furck AK, Richter JW and Kattner E. Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization. *J Perinatol* 30: 118-121, 2010
219. Lee J, Robinson JL and Spady DW. Frequency of apnea, bradycardia, and desaturations following first diphtheria-tetanus-pertussis-inactivated polio-Haemophilus influenzae type B immunization in hospitalized preterm infants. *BMC Pediatr* 6: 20, 2006.
220. Pfister RE, Aeschbach V, Niksic-Stuber V, Martin BC and Siegrist CA. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J Pediatr* 145: 58-66, 2004
221. Schulzke S, Heininger U, Lucking-Famira M and Fahnenstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr* 164: 432-435, 2005.
222. Sun Y, Christensen J, Hviid A, Li J, Vedsted P, Olsen J and Vestergaard M. Risk of febrile seizures and epilepsy after vaccination with diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus, and Haemophilus influenzae type b. *J Am Med Assoc* 307: 823-831, 2012.

Nieadekwatny sposób przedstawienia wyników (uniemożliwiający wyodrębnienie wyników dla ocenianej interwencji, brak adekwatnych wyników dla oceny immunogenności)

223. Carlsson RM, Claesson BA, Fagerlund E, Knutsson N, Lundin C Antibody persistence in five-year-old children who received a pentavalent combination vaccine in infancy. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Jun;21(6):535-41.
224. Jackson LA, Peterson D, Dunn J, Hambidge SJ, Dunstan M, Starkovich P, Yu O, Benoit J, Dominguez-Islas CP, Carste B, Benson P and Nelson JC. A randomized placebo-controlled trial of acetaminophen for prevention of post-vaccination fever in infants. *PLoS ONE* 6: 2011.
225. Kalies H, Verstraeten T, Grote V, Meyer N, Siedler A, Schmitt HJ, Breuer T, Moulton LH and von K. Four and one-half-year follow-up of the effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis/Haemophilus influenzae type b and diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis-inactivated poliovirus/H. influenzae type b combination vaccines in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 23: 944-950, 2004.
226. Kemmeren J.M. Timmer S.S. Van Der Maas N.A.T. De Melker H.E. Comparison of the tolerability of an acellular pertussis-containing vaccine given as the fifth booster dose in differently primed children. *Vaccine* (2011) 29:26 (4373-4377). Date of Publication: 10 June 2011
227. Lim FS, Phua KB, Lee BW, Quak SH, Teoh YL, Ramakrishnan G, Han HH, Van D, Jacquets JM and Bock HL . Safety and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib and DTPa-IPV/I-Hib vaccines in a post-marketing surveillance setting. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 42: 138-147, 2011.
228. Schmitt HJ, Von Kries R, Hassenpflug B, Hermann M, Siedler A, Niessing W, Clemens R and Weil J. Haemophilus influenzae type b disease: Impact and effectiveness of diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis (-inactivated poliovirus)/H. influenzae type b combination vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 20: 767-774, 2001
229. Vesikari T, Karvonen A, Korhonen T, Karppa T, Sadeharju K, Fanic A, Dieussaert I and Schuerman L. Immunogenicity of 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine when administered as catch-up vaccination to children 7 months to 5 years of age. *Pediatr Infect Dis J* 30: e130-e141, 2011.
230. Shneyer E, Strulov A, Rosenfeld Y. Reduced rate of side effects associated with separate administration of MMR and DTaP-Hib-IPV vaccinations. *Isr Med Assoc J*. 2009 Dec;11(12):735-8.
231. Dennehy P.H. A short report on the highlights of world-wide development of RIX4414: a North American experience. Comparative evaluation of safety and immunogenicity of two dosages of an oral live attenuated human rotavirus vaccine (RIX4414) in infants in the United States and Canada, *Vaccine* (2006) 24:18 (3780-3781

Nieadekwatna populacja

232. Begue P, Stagnara J, Vie-Le-Sage F, Bernard JC, Xerri B and Abitbol V. Immunogenicity and reactogenicity of a booster dose of diphtheria, tetanus, acellular pertussis and inactivated poliomyelitis vaccines given concurrently with Haemophilus type b conjugate vaccine or as pentavalent vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 16: 787-794, 1997.
233. Diez-Domingo J, Cantarino MV, Torrenti JM, Sansano MI, Rosich AJ, Merino AH, de M, Gonzalez JB and Marcos MD. A randomized, multicenter, open-label clinical trial to assess the immunogenicity of a meningococcal C vaccine booster dose administered to children aged 14 to 18 months. *Pediatr Infect Dis J* 29: 148-152, 2010.

234. Halperin SA, Tapiero B, Law B, Diaz MF, Duval B, Langley JM, Elrick DB and Jacquet JM. Interchangeability of two diphtheria and tetanus toxoids, acellular pertussis, inactivated poliovirus, Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines as a fourth dose in 15-20-month-old toddlers. *Vaccine* 24: 4017-4023, 2006.
235. Langue J, Matisse N, Pacoret P, Undreiner F, Boissard F and Soubeyrand B. Persistence of antibodies at 5-6 years of age for children who had received a primary series vaccination with a pentavalent whole-cell pertussis vaccine and a first booster with a pentavalent acellular pertussis vaccine: Immunogenicity and tolerance of second booster with a tetravalent acellular vaccine at 5-6 years of age. *Vaccine* 22: 1406-1414, 2004.
236. Tejedor JC, Omenaca F, Garcia-Sicilia J, Esporin C, Molina V, Mares J, Muro M, Sanjuan P, Mendez M, Teixidor R, Enrubia M, Garcia-Corbeira P, Boceta R, Jacquet JM and Schuerman L. Antibody persistence after primary vaccination with a hexavalent DTPa-HBV-IPV/HiB vaccine coadministered with a meningococcal C-CRM197 vaccine and response to a DTPa-IPV/HiB booster at 18 months of age. *Pediatr Infect Dis J* 25: 943-945, 2006.
237. Dagan R, Amir J, Livni G, Greenberg D, Abu AJ, Guy L, Ashkenazi S, Foresner G, Froesner G, Tewald F, Schätzl HM, Schaetzl HM, Hoffmann D, Ibanez R and Herzog C. Concomitant administration of a virosome-adjuvanted hepatitis a vaccine with routine childhood vaccines at age twelve to fifteen months: a randomized controlled trial. *The Pediatric infectious disease journal* 26: 787-793, 2007.
238. Usonis V, Meriste S, Bakasenas V, Lutsar I, Collard F, Stoffel M, Tornieporth N. Immunogenicity and safety of a combined hepatitis A and B vaccine administered concomitantly with either a measles-mumps-rubella or a diphtheria-tetanus-acellular pertussis-inactivated poliomyelitis vaccine mixed with a Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in infants aged 12-18 months. *Vaccine*. 2005 Apr 8;23(20):2602-6.
- Abstrakty, postery konferencyjne**
239. Fortuna L, Sirivichayakul C, Watanaveeradej V, Soonthornworasiri N and Sitcharungsi R. A prospective study comparing occurrence of post-vaccination fever among Thai children given either DTWp or DTaP-based vaccines. *Int J Infect Dis* 16: e302-e303, 2012.
240. Gavazzi G, Zimmerman U, Richard P and Baudin M. Immunogenicity and safety of concomitant versus sequential administration of diphtheria/tetanus/pertussis/poliomyelitis vaccine (Tdap-IPV) and trivalent influenza vaccine in elderly individuals. *Eur Geriatr Med* 3: S73, 2012.
241. Gayvoronskaya,A.; Galitskaya,M.; Grechukha,T.An experience of usage of acellular DTaP vaccine in children over 4 years old, *Archives of Diseases in Childhood* 2012, 97, A517
242. Khatami,A.; Snape,M.D.; Wysocki,J.; John,T.M.; Westcar,S.; Mesaros,N.; Peddiraju,K.; Boutriau,D.; Yu,L.M.; Pollard,A.J.Persistence of antibody response following a booster dose of Hib-MenC-TT glycoconjugate vaccine to five years: A follow-up study, 2012, *Arch Dis Child* 97:A22
243. Huu TN, Toan NT, Tuan HM, Viet HL, Thanh Binh PL, Yu TW, Shafi F, Habib A and Borys D. Safety and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa-HBV-IPV/Hib in Vietnamese infants. *Int J Infect Dis* 16: e304, 2012.
244. Lopez P, Arguedas Mohs A, Miranda MC, Zambrano B and Santos Lima E. Immunogenicity and safety of a primary series of a new fully liquid DTaP-IPV-Hep B-PRP-T hexavalent vaccine (HexaximTM) co-administered with PrevenarTM and RotarixTM in healthy children in Latin America. *Int J Infect Dis* 16: e313, 2012.

245. Thompson K, Davis PG and Jacobs SE. Immunisation of preterm infants in the neonatal unit. J Paediatr Child Health 49: 98, 2013.

12. SPIS TABEL

Tabela 1 Zestawienie nieopublikowanych badań klinicznych dotyczących immunogenności i bezpieczeństwa szczepionki <i>Infanrix</i>-IPV/Hib u dzieci do 36. miesiąca życia.....	27
Tabela 2. Charakterystyka niepożądanych odczynów poszczepiennych zawartych w ChPL dla preparatu <i>Infanrix</i>[®]-IPV/Hib [2]	42
Tabela 3. Miano przeciwciał przeciwko krztuścowi u dzieci po zastosowaniu 3. dawek szczepionki <i>Infanrix</i>[®] lub <i>Infanrix hexa</i>[®] [8, 9, 12]	60
Tabela 4 Strategia wyszukiwania w bazie <i>CRD</i>	63
Tabela 5 Strategia wyszukiwania w bazie <i>PubMed</i>	64
Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie <i>Cochrane</i>	65
Tabela 7 Strategia wyszukiwania w bazie <i>Embase</i>	66

13. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)	67
--	-----------