

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Wysokoskojarzone szczepionki: Infanrix<sup>®</sup>-IPV/Hib  
[REDACTED] stosowane u dzieci  
do 36 miesiąca życia - przegląd systematyczny**



© [REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

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

## SPIS TREŚCI

<b>1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA.....</b>	<b>12</b>
<b>2. INDEKS SKRÓTÓW I SŁOWNICZEK POJĘĆ .....</b>	<b>13</b>
<b>3. WSTĘP.....</b>	<b>16</b>
<b>4. PROGRAM SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH (PSO).....</b>	<b>17</b>
<b>5. 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 – SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ ....</b>	<b>19</b>
5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	19
5.2. Charakterystyka wyjściowa dzieci .....	22
5.3. Charakterystyka interwencji.....	24
5.4. Immunogenność.....	27
5.4.1. Seroprotekcja .....	28
5.4.1.1. Seroprotekcja po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego.....	28
5.4.1.2. Seroprotekcja po podaniu dawki uzupełniającej .....	29
5.4.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT).....	30
5.4.2.1. GMC/GMT uzyskane po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego ....	30
5.4.2.2. GMC/GMT po podaniu szczepienia uzupełniającego .....	30
5.5. Bezpieczeństwo .....	32
5.5.1. Definicje punktów końcowych .....	32
5.5.2. Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem .....	33
5.5.3. Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne .....	33
5.5.4. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne.....	34
5.5.5. Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne .....	36
<b>6. 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 WYWOŁYWANYCH PRZEZ HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B U DZIECI DO 36 MIESIĄCA ŻYCIA – SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ .....</b>	<b>39</b>
6.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	39
6.2. Charakterystyka wyjściowa dzieci .....	41
6.3. Charakterystyka interwencji.....	42
6.4. Immunogenność.....	45
6.4.1. Seroprotekcja .....	46
6.4.1.1. Seroprotekcja po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego.....	46
6.4.1.2. Seroprotekcja po podaniu dawki uzupełniającej .....	48
6.4.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT).....	48

---

6.4.2.1.	GMC/GMT uzyskane po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego ....	48
6.4.2.2.	GMC/GMT po podaniu szczepienia uzupełniającego .....	50
<b>6.5.</b>	<b>Bezpieczeństwo .....</b>	<b>51</b>
6.5.1.	Definicje punktów końcowych .....	51
6.5.2.	Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne .....	52
6.5.3.	Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne.....	53
6.5.4.	Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne .....	54
6.5.5.	Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne.....	56
<b>7.</b>	<b>WYSOKOSKOJARZONA SZCZEPIONKA INFANRIX®-IPV/HIB W PROFILAKTYCE BŁONICY, TĘŻCA, KRZTUŚCA, POLIOMYELITIS ORAZ ZAKAŻEŃ WYWOŁYWANYCH 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- SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ .....</b>	<b>57</b>
7.1.	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	57
7.2.	Charakterystyka wyjściowa dzieci .....	60
7.3.	Charakterystyka interwencji.....	61
7.4.	Immunogenność.....	64
7.4.1.	Seroprotekcja .....	65
7.4.1.1.	Seroprotekcja po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego.....	65
7.4.1.2.	Seroprotekcja po podaniu dawki uzupełniającej .....	66
7.4.2.	Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT).....	67
7.4.2.1.	GMC/GMT uzyskane po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego ....	67
7.4.2.2.	GMC/GMT po podaniu szczepienia uzupełniającego .....	68
7.5.	Bezpieczeństwo .....	69
7.5.1.	Definicje punktów końcowych .....	69
7.5.2.	Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne .....	70
7.5.3.	Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne.....	70
7.5.4.	Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne .....	71
7.5.5.	Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne.....	73
<b>8.</b>	<b>ANALIZA IMMUNOGENNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA SZCZEPIONKI INFANRIX HEXA® W PORÓWNANIU Z INFANRIX®-IPV/HIB W KOADMINISTRACJI ZE SZCZEPIONKĄ PRZECIWKO WZW TYPU B U DZIECI DO 36 MIESIĄCA ŻYCIA .....</b>	<b>74</b>
8.1.	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	74
8.2.	Charakterystyka wyjściowa populacji.....	76
8.3.	Charakterystyka interwencji.....	77
8.4.	Immunogenność.....	79
8.4.1.	Seroprotekcja .....	80
8.4.2.	Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT).....	88
8.5.	Bezpieczeństwo .....	91

---

8.5.1.	Definicje punktów końcowych .....	91
8.5.2.	Utrata dzieci z badania .....	92
8.5.3.	Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne .....	93
8.5.4.	Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem .....	93
8.5.5.	Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne.....	94
8.5.6.	Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne .....	96
8.5.7.	Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne.....	100
8.5.8.	Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne i gorączka po każdej dawce szczepionki .....	101
8.5.9.	Odczyny niepożądane wymagające interwencji medycznej .....	102
9.	<b>WYSOKOSKOJARZONA SZCZEPIONKA PENTAXIM®/PENTAVAC® W PROFILAKTYCE BŁONICY, TĘŻCA, KRZTUŚCA, POLIOMYELITIS ORAZ ZAKAŻEŃ WYWOŁYWANYCH PRZEZ HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B U DZIECI DO 36 MIESIĄCA ŻYCIA – SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ ..</b>	<b>104</b>
9.1.	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych .....	104
9.2.	Charakterystyka wyjściowa populacji.....	108
9.3.	Charakterystyka interwencji.....	110
9.4.	Immunogenność.....	113
9.4.1.	Seroprotekcja .....	114
9.4.1.1.	Seroprotekcja po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego.....	114
9.4.1.2.	Seroprotekcja po podaniu dawki uzupełniającej .....	116
9.4.1.	Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT).....	121
9.4.1.1.	GMC/GMT uzyskane po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego ..	121
9.4.1.2.	GMC/GMT po podaniu szczepienia uzupełniającego .....	122
9.5.	Bezpieczeństwo .....	127
9.5.1.	Definicje punktów końcowych .....	127
9.5.2.	Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne .....	131
9.5.3.	Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne.....	132
9.5.4.	Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne .....	134
9.5.5.	Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne.....	137
10.	<b>WYSOKOSKOJARZONA SZCZEPIONKA PENTAXIM®/ PENTAVAC® STOSOWANA W KOADMINISTRACJI ZE SZCZEPIONKĄ PRZECIWKO WZW TYPU B W PROFILAKTYCE BŁONICY, TĘŻCA, KRZTUŚCA, POLIOMYELITIS, WZW TYPU B ORAZ ZAKAŻEŃ WYWOŁYWANYCH PRZEZ HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B U DZIECI DO 36 MIESIĄCA ŻYCIA – SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ .....</b>	<b>139</b>
10.1.	Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych.....	139
10.2.	Charakterystyka wyjściowa populacji .....	142
10.3.	Charakterystyka interwencji.....	147
10.4.	Immunogenność .....	150
10.4.1.	Seroprotekcja .....	151
10.4.2.	Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC).....	154

---

<b>10.5. Bezpieczeństwo .....</b>	<b>158</b>
<b>10.5.1. Definicje punktów końcowych .....</b>	<b>158</b>
<b>10.5.2. Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem .....</b>	<b>161</b>
<b>10.5.3. Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne .....</b>	<b>161</b>
<b>10.5.4. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne.....</b>	<b>162</b>
<b>10.5.5. Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne .....</b>	<b>166</b>
<b>10.5.6. Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne.....</b>	<b>170</b>
■ [redacted] .....	171
■ [redacted] .....	171
■ [redacted] .....	178
■ [redacted] .....	186
■ [redacted] .....	192
■ [redacted] .....	192
■ [redacted] .....	192
■ [redacted] .....	196
■ [redacted] .....	198
■ [redacted] .....	198
■ [redacted] .....	198
■ [redacted] .....	200
■ [redacted] .....	202
■ [redacted] .....	204
■ [redacted] .....	204
■ [redacted] .....	206
■ [redacted] .....	206
■ [redacted] .....	207
■ [redacted] .....	210
■ [redacted] .....	214
■ [redacted] .....	215
■ [redacted] .....	215
■ [redacted] .....	216
■ [redacted] .....	218
■ [redacted] .....	219
■ [redacted] .....	220
■ [redacted] .....	221
■ [redacted] .....	223

---

[redacted]	[redacted]	226
[redacted]	[redacted]	226
[redacted]	[redacted]	228
[redacted]	[redacted]	228
[redacted]	[redacted]	229
[redacted]	[redacted]	231
[redacted]	[redacted]	231
[redacted]	[redacted]	233
[redacted]	[redacted]	234
[redacted]	[redacted]	236
[redacted]	[redacted]	236
[redacted]	[redacted]	237
[redacted]	[redacted]	237
[redacted]	[redacted]	237
[redacted]	[redacted]	243
[redacted]	[redacted]	243
[redacted]	[redacted]	244
[redacted]	[redacted]	245
[redacted]	[redacted]	246
[redacted]	[redacted]	247
[redacted]	[redacted]	248
[redacted]	[redacted]	249
[redacted]	[redacted]	249
[redacted]	[redacted]	250
[redacted]	[redacted]	251
[redacted]	[redacted]	251
[redacted]	[redacted]	252
[redacted]	[redacted]	253
[redacted]	[redacted]	253
[redacted]	[redacted]	254
[redacted]	[redacted]	255
[redacted]	[redacted]	255
[redacted]	[redacted]	256
[redacted]	[redacted]	259



---

[redacted]	[redacted].....	259
[redacted]	[redacted].....	261
[redacted]	[redacted].....	263
[redacted]	[redacted].....	264
[redacted]	[redacted].....	266
[redacted]	[redacted].....	267
[redacted]	[redacted].....	267
[redacted]	[redacted].....	269
[redacted]	[redacted].....	270
[redacted]	[redacted].....	271
[redacted]	[redacted].....	272
[redacted]	[redacted].....	273
[redacted]	[redacted].....	274
[redacted]	[redacted].....	275
[redacted]	[redacted].....	276
[redacted]	[redacted].....	276
[redacted]	[redacted].....	276
[redacted]	[redacted].....	281
[redacted]	[redacted].....	284
[redacted]	[redacted].....	287
[redacted]	[redacted].....	288
[redacted]	[redacted].....	291
[redacted]	[redacted].....	293
[redacted]	[redacted].....	293
[redacted]	[redacted].....	295
[redacted]	[redacted].....	296
[redacted]	[redacted].....	300
[redacted]	[redacted].....	302
[redacted]	[redacted].....	304
[redacted]	[redacted].....	304

---

[redacted]	[redacted]	307
[redacted]	[redacted]	308
[redacted]	[redacted]	311
[redacted]	[redacted]	311
[redacted]	[redacted]	315
[redacted]	[redacted]	318
[redacted]	[redacted]	318
[redacted]	[redacted]	319
[redacted]	[redacted]	319
[redacted]	[redacted]	321
[redacted]	[redacted]	322
[redacted]	[redacted]	322
[redacted]	[redacted]	324
[redacted]	[redacted]	324
[redacted]	[redacted]	327
[redacted]	[redacted]	328
[redacted]	[redacted]	330
[redacted]	[redacted]	331
[redacted]	[redacted]	333
[redacted]	[redacted]	335
[redacted]	[redacted]	335
[redacted]	[redacted]	336
[redacted]	[redacted]	337
[redacted]	[redacted]	338
[redacted]	[redacted]	338
[redacted]	[redacted]	340
[redacted]	[redacted]	340
[redacted]	[redacted]	342
[redacted]	[redacted]	347
[redacted]	[redacted]	348
[redacted]	[redacted]	349
[redacted]	[redacted]	354

[REDACTED]	[REDACTED]	357
[REDACTED]	[REDACTED]	357
[REDACTED]	[REDACTED]	358
[REDACTED]	[REDACTED]	359
[REDACTED]	[REDACTED]	360
[REDACTED]	[REDACTED]	362
<b>16. OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE Z GRADE</b>		<b>364</b>
<b>17. ZAŁĄCZNIKI</b>		<b>388</b>
<b>17.1. Opis skali Jadad</b>		<b>388</b>
17.1.1. Ocena wiarygodności badań RCT		388
<b>17.2. Formularze ekstrakcji danych</b>		<b>402</b>
<b>18. PIŚMIENICTWO</b>		<b>406</b>
18.1. Wstęp		406
18.2. Program Szczepień Ochronnych		406
18.3. Publikacje włączone do analizy głównej		406
<b>19. SPIS TABEL</b>		<b>418</b>

## 1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE RAPORTU HTA

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

Ekspert kliniczny: konsultacje w ramach analizy

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

Data zakończenia analizy: lipiec 2013 r.

Dane kontaktowe:

██████████  
 ██████████  
 ██████████

## 2. INDEKS SKRÓTÓW I SŁOWNICZEK POJĘĆ

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

<b>Hib</b>	<i>Haemophilus influenzae typ b</i>
<b>Hib-MenC-TT</b>	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)
<b>HIV</b>	ludzki wirus niedoboru odporności (ang. <i>human immunodeficiency virus</i> )
<b>HRV</b>	rotawirus (ang. <i>human rotavirus</i> )
<b>IPV</b>	inaktywowana szczepionka przeciw polio (ang. <i>inactivated polio vaccine</i> )
<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>IU/ml</b>	jednostki międzynarodowe/mililitr (ang. <i>international units/mililiter</i> )
<b>JADAD</b>	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
<b>MenC-CRM</b>	szczepionka o nazwie handlowej <i>Meningitec</i> (oczyszczony polisacharyd <i>Neisseria meningitides</i> z grupy C sprzężony z białkiem <i>Corynebacterium diphtheriae</i> – CRM)
<b>MenC-TT</b>	szczepionka o nazwie handlowej <i>NeisVac-C</i> (oczyszczony polisacharyd <i>Neisseria meningitides</i> z grupy C skoniugowany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem)
<b>mg</b>	miligram
<b>ml</b>	mililitr
<b>MMR</b>	skojarzona szczepionka przeciw odrze, śwince i różyczce
<b>msc</b>	miesiąc
<b>m.ż.</b>	miesiąc życia
<b>N</b>	liczba dzieci w grupie
<b>n</b>	liczba dzieci, u których wystąpił punkt końcowy
<b>NNH</b>	(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.
<b>NNT</b>	(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.
<b>NOP</b>	niepożądane odczyny poszczepienne
<b>OPV</b>	żywa, doustna szczepionka przeciw polio (ang. <i>oral polio vaccine</i> )
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>PCV7</b>	siedmiowalentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom

<b>PCV13</b>	trzynastowalentna skoniugowana szczepionka przeciwko pneumokokom
<b>PHiD-CV</b>	dziesięciowalentna szczepionka przeciwko pneumokokom skoniugowana z białkiem D bezotoczkowych szczepów <i>Haemophilus influenzae</i>
<b>PL</b>	placebo
<b>PRN</b>	pertaktyna
<b>PRP</b>	polisacharyd otoczkowy (fosforan polirybozorybitolu), składnik szczepionki chroniący przed zakażeniem Hib
<b>PRP-T</b>	skoniugowana szczepionka przeciwko Hib, zawierająca PRP skoniugowany z toksoidem tężcowym
<b>PRV</b>	pięciowalentna szczepionka przeciwko rotawirusom (ang. <i>pentavalent rotavirus vaccine</i> ), nazwa handlowa: <i>RotaTeq®</i>
<b>PSO</b>	program szczepień ochronnych
<b>PT</b>	toksyna krztuścowa
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. <i>relative benefit</i> )
<b>RCT</b>	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. <i>risk ratio</i> )
<b>ww.</b>	wyżej wymienione
<b>WZW A</b>	wirusowe zapalenie wątroby typu A
<b>WZW B</b>	wirusowe zapalenie wątroby typu B

## Słowniczek pojęć

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

### 3. WSTĘP

Analizę immunogenności (skuteczności immunologicznej) oraz bezpieczeństwa stosowania szczepionki Infanrix®-IPV/Hib [REDACTED] 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 refundacją [2].

Na wniosek Zleceniodawcy zdecydowano o przygotowaniu wspólnego dokumentu przedstawiającego skuteczność immunologiczną i bezpieczeństwo wysokoskojarzonych szczepionek [REDACTED] Infanrix®-IPV/Hib stosowanych w Polsce w profilaktyce chorób zakaźnych u dzieci do 36 msc. życia. Niniejszy dokument stanowi integralną część analiz:

[REDACTED]

- „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 – analiza efektywności klinicznej” [4]

W ww. dokumentach przedstawiono metodykę, zgodnie z którą przygotowano niniejszy przegląd systematyczny, a także dodatkową ocenę bezpieczeństwa analizowanych szczepionek, podsumowanie wyników, wnioski, ograniczenia analiz, dyskusję, strategie wyszukiwania badań w bazach informacji medycznej, pełne piśmiennictwo (wraz ze spisem publikacji wyłączonych z analizy) oraz diagramy wyszukiwania publikacji (QUOROM).



## 4. PROGRAM SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH (PSO)

W większości krajów zaleca się ukończenie szczepienia pierwotnego DTP w pierwszych 6 miesiącach życia (np. podawanie kolejnych dawek w 2., 3. i 4. miesiącu życia lub w 2., 4. i 6. miesiącu życia), ale programy szczepień mogą znacznie różnić się między poszczególnymi krajami. Wiele krajów stosuje Rozszerzony Program Szczepień (*Expanded Program of Immunization, EPI*) Światowej Organizacji Zdrowia i przeprowadza szczepienie DTP w 6., 10. i 14. tygodniu życia (np. Filipiny i Republika Południowej Afryki). W innych krajach stosowany jest schemat szczepienia w 3., 5. i 11. lub 3., 5. i 12. miesiącu życia (np. we Włoszech i Szwecji). Większość krajów zaleca dawki uzupełniające w 2. roku życia, a dokładny wiek podania szczepionki zależy od lokalnych zaleceń [1, 2].

W Polsce wykaz i terminy szczepień obowiązkowych ogłasza Główny Inspektor Sanitarny w formie komunikatu jako Program Szczepień Ochronnych na dany rok, ze szczegółowymi wskazaniami dotyczącymi stosowania poszczególnych szczepionek (wykaz szczepień obowiązkowych – bezpłatnych, wykaz szczepień zalecanych, propozycję schematu szczepienia, zalecany optymalny wiek rozpoczęcia szczepienia i minimalną liczbę dawek szczepionki, którą należy podać) [3].

W poniższej tabeli przedstawiono istniejący w Polsce schemat wykonywania obowiązkowych szczepień ochronnych (PSO) [4] u dzieci do 36. m.ż.

**Tabela 1.**  
**Schemat wykonywania obowiązkowych szczepień ochronnych wg PSO na 2013 r. u dzieci do 36 m.ż.**

PROGRAM SZCZEPIEŃ OCHRONNYCH 2012								
Czas wykonania	gruźlica	WZW typu B	błonica	tężec	krztusiec	Hib	IPV	MMR*
W pierwszej dobie życia								
2. miesiąc								
3-4. miesiąc								
5-6. miesiąc								
7. miesiąc								
13-14. miesiąc								
16-18. miesiąc								

\*odra, świnka, różyczka

Producenci szczepień wybierani są w ramach przetargu ogłaszanego przez Zakład Zamówień Publicznych przy Ministerstwie Zdrowia [5].

W wyniku przeprowadzenia systematycznego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych badań klinicznych, w których Infanrix®-IPV/Hib ██████████ były bezpośrednio porównywane z PSO (Programem Szczepień Ochronnych). A zatem nie ma możliwości przeprowadzenia analizy porównującej immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionek wysokoskojarzonych (██████████ Infanrix®-IPV/Hib) ze szczepionkami wchodzącymi w skład PSO.

Ponadto brak jest badań oceniających immunogenność oraz bezpieczeństwo szczepionek wchodzących w skład PSO (trójwartentna 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 wiążące się z przeprowadzeniem takich badań klinicznych ze względu na obecność w tym schemacie pełnokomórkowej szczepionki przeciw krztuścowi.

Szczepionki zawierające pełnokomórkową komponentę krztuśca stosowane były od lat 40. XX wieku, jednakże koncerny farmaceutyczne mając na uwadze możliwy związek tych szczepionek z zaburzeniami ze strony układu nerwowego (drgawki, epilepsja) doprowadziły do opracowania w latach 70. XX w. formuły szczepionek przeciwkrztuścowych zawierających komponenty bezkomórkowe, które stosowane są do dnia dzisiejszego [6]. Bezkomórkowe szczepionki przeciw krztuścowi zawierają od 2 do 5 komponentów (pertaktyna, toksoid krztuścowy, hemaglutynina włókienkowa, antygeny fimbrialne, aglutynogeny).

Wyniki badań RCT analizujących bezpieczeństwo stosowania szczepionek przeciwkrztuścowych wskazują na mniejszą częstość występowania miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych po zastosowaniu szczepionek bezkomórkowych w porównaniu z pełnokomórkowymi. W większości przypadków użycie szczepionki bezkomórkowej zmniejsza częstość występowania gorączki [6] oraz epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych.

## **5. 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 – SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ**

### **5.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych**

W wyniku przeprowadzenia systematycznego wyszukiwania odnaleziono 6 badań klinicznych (*Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003, Whelan 2012*) spełniających kryteria włączenia do przeglądu, w których *Infanrix®-IPV/Hib* stosowany jest w populacji dzieci do 36 miesiąca życia urodzonych w terminie i z prawidłową masą urodzeniową.

Ponadto odnaleziono 3 badania (*Arístegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004*) w których bezpośrednio porównywano immunogenność oraz bezpieczeństwo szczepionki DTPa-IPV/Hib podawanej w koadministracji z monowalentną szczepionką przeciw WZW typu B ze szczepionką DTPa-HBV-IV/Hib. Badania te zostały uwzględnione w rozdziale 7.

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu, w których szczepionka DTPa-IPV/Hib stosowana jest w ramach szczepienia pierwotnego i/lub uzupełniającego.

**Tabela 2.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy - badania z zastosowaniem szczepionki Infanrix®-IPV/Hib jako szczepienia pierwotnego i uzupełniającego (Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003, Whelan 2012)**

Badanie		Dagan 1997 (IIA)	Halperin 1999 (IIA)	Dagan 2001 (IVC)	Lin 2003 (IIA)	Schmitt 2003 (IIA)	Whelan 2012 (IV C)
<b>Ocena w skali Jadad</b>		3	3	nd <sup>1</sup>	3	3	nd
<b>Liczba ośrodków</b>		bd	4 ośrodki w Kanadzie	3 ośrodki na terenie Izraela	1 ośrodek na Tajwanie	11 ośrodków na terenie Niemiec	ośrodki na terenie 10 gmin w Holandii
<b>Metodyka</b>	<b>typ badania</b>	RCT	RCT	2 badania (A i B) typu <i>single-arm</i> <sup>1</sup>	RCT	RCT	badanie opisowe
	<b>randomizacja</b>	zastosowano, randomizacja z użyciem generatora liczb pseudolosowych	zastosowano, randomizacja z użyciem komputerowo generowanej listy kodów randomizacyjnych	nd <sup>1</sup>	zastosowano, z użyciem tabeli liczb losowych	zastosowano, z użyciem komputerowo generowanej listy	brak
	<b>zaślepienie</b>	brak, badania typu <i>open-label</i> w sposób zaślepiony przeprowadzono analizę serologiczną próbek krwi	brak, badanie typu <i>open-label</i>	nd	brak, badanie typu <i>open-label</i>	brak, badanie typu <i>open-label</i>	brak, badanie typu <i>open-label</i>
	<b>hipoteza badawcza</b>	nie podano	nie podano	nie podano	nie podano	nie podano	nie podano
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT); *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i	*immunogenność w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione oraz	*immunogenność w odniesieniu do antygenów Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT)	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo:	*immunogenność w odniesieniu do 7 antygenów pneumokokowych, antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie,	*immunogenność w odniesieniu do 7 antygenów pneumokokowych, antygenów krztuśca i Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT)

Badanie	<i>Dagan 1997</i> (IIA)	<i>Halperin 1999</i> (IIA)	<i>Dagan 2001</i> (IVC)	<i>Lin 2003</i> (IIA)	<i>Schmitt 2003</i> (IIA)	<i>Whelan 2012</i> (IV C)
	uogólnione oraz ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne.	ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne.		spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne.	GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe (dla szczepionki <i>Prevnar®</i> ) i uogólnione odczyny poszczepienne	
<b>Utrata dzieci z badania</b>	19 <sup>2,4</sup> (przyjęcie innej szczepionki (n=10), błąd randomizacji (n=1), brak kompletu próbek krwi do oceny immunologicznej (n=8))	*6 <sup>2,3</sup> (wycofanie zgody przez rodziców (n=2), przyjęcie szczepionki OPV (n=2), utrata z okresu obserwacji (n=2); *1	4 (NOP (n=2), utrata z okresu obserwacji (n=1), nie otrzymanie szczepienia uzupełniającego (n=1))	2 <sup>2,4</sup>	*8 <sup>2,3</sup> (utrata z okresu obserwacji (n=2), naruszenie protokołu (n=2), wycofanie zgody przez rodziców (n=3), NOP (n=1)) *40	nd
<b>Źródła finansowania</b>	nie podano	<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>	<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>	nie podano	<i>Wyeth Pharma</i>	nie podano
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Dagan 1997</i>	<i>Halperin 1999</i>	<i>Dagan 2001</i>	<i>Lin 2003</i>	<i>Schmitt 2003</i>	<i>Whelan 2012</i>
<b>Komentarz</b>	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne i uzupełniające	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne i uzupełniające	schemat badań obejmuje szczepienie pierwotne oraz szczepienie uzupełniające W analizie uwzględniono jedynie badanie A	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne i uzupełniające	brak interwencji, analiza poziomu przeciwciał dzieci po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym

<sup>1</sup>Faza uzupełniająca w badaniu B nie uwzględnionym w analizie typu RCT. <sup>2</sup>Dotyczy całej populacji włączonej do badania). <sup>3</sup>Dotyczy utraty z fazy szczepienia pierwotnego.

<sup>4</sup>Dotyczy utraty z analizy immunogenności. <sup>5</sup>Dotyczy utraty z okresu między szczepieniem pierwotnym i uzupełniającym (*Schmitt 2003*) lub okresu szczepienia uzupełniającego (*Halperin 1999*).

## 5.2. Charakterystyka wyjściowa dzieci

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań uwzględnionych w niniejszym rozdziale (*Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003, Whelan 2012*).

**Tabela 3.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań zastosowaniem szczepionki *Infanrix®-IPV/Hib***  
*(Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003, Whelan 2012)*

Rodzaj szczepienia  Badanie	DTPa-IPV/Hib Szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające					
	<i>Dagan 1997</i>	<i>Halperin 1999</i>	<i>Dagan 2001</i>	<i>Lin 2003</i>	<i>Schmitt 2003</i>	<i>Whelan 2012</i>
<b>Kryteria włączenia i wykluczenia</b>						
<b>Kryteria włączenia</b>						
dzieci zdrowe	+	+	+	+	+	+
wiek 6-12 tygodni	+	+ <sup>1</sup>	+ <sup>1</sup>	+	+ <sup>1</sup>	- <sup>3</sup>
pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci	+	+	+	+	+	+
waga urodzeniowa $\geq 2,5$ kg i liczba punktów w skali APGAR > 7	+	-	-	-	+ <sup>2</sup>	-
dzieci urodzone w terminie	+	-	-	-	-	-
przebycie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego z użyciem <i>Infanrix hexa®</i> (3 dawki) w koadministracji ze szczepionką <i>Prevenar</i> lub <i>Infanrix®-IPV/Hib</i> (3 dawki) zgodnie z obowiązującym schematem szczepień	nd	-	nd	-	nd	+
<b>Kryteria wykluczenia</b>						
podanie innej szczepionki nie przewidzianej protokołem, równocześnie lub w okresie poprzedzającym badanie	+	-	+	-	-	-
potwierdzenie w wywiadzie lub podejrzenie przebycia błonicy, krztuśca, tężca, zakażenia wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae typ b</i>	+	+	+	+	+	-
przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae typ b</i>	+	+	+	+	+	-
alergia na którykolwiek ze składników szczepionki	+	-	+	+	+	-
dzieci urodzone przez matki HBsAg (+) i/lub HIV (+)	-	-	-	-	-	+ <sup>4</sup>
dysfunkcja układu immunologicznego lub jej podejrzenie	+	-	-	-	+	-
przyjmowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi	+	+	+	+	+	-

Rodzaj szczepienia	DTPa-IPV/Hib Szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające					
	<i>Dagan 1997</i>	<i>Halperin 1999</i>	<i>Dagan 2001</i>	<i>Lin 2003</i>	<i>Schmitt 2003</i>	<i>Whelan 2012</i>
<b>Badanie</b>						
<b>Kryteria włączenia i wykluczenia</b>						
wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe	-	+	-	+	+	-
zaburzenia neurologiczne w wywiadzie lub ich podejrzenie	+	+	-	+	+	-
encefalopatia w wywiadzie i/lub drgawki, następstwa niedotlenienia okołoporodowego	-	-	-	-	+	-
uczestnictwo w innym badaniu klinicznym	+	-	+	-	+	-
ostra postać choroby przebiegająca z gorączką w czasie planowanego szczepienia	+	-	+	-	-	+

<sup>1</sup>8-12 tyg. w badaniu *Halperin 1999*, 6-10 tyg. w badaniu *Dagan 2001* i 2 miesiące w badaniu *Schmitt 2003*.<sup>2</sup>Waga urodzeniowa >2000g.<sup>3</sup>Wiek 11 miesięcy.<sup>4</sup>Dotyczy dzieci szczepionych *Infanrix hexa®* w koadministracji ze szczepionką *Prevenar* w ramach szczepienia pierwotnego.

Autorzy badań *Dagan 1997*, *Halperin 1999* i *Lin 2003* podają, iż przeciwwskazania do dalszej immunizacji stanowią: temperatura  $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$  w trakcie 48 godzin po szczepieniu nieutulony płacz trwający dłużej niż 3 godziny, drgawki, encefalopatia, nadwrażliwość na składniki szczepionki.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę dzieci włączonych do analizowanych badań i uwzględnionych w niniejszym dokumencie (*Dagan 1997*, *Halperin 1999*, *Dagan 2001*, *Lin 2003*, *Schmitt 2003*, *Whelan 2012*).

**Tabela 4.**  
Charakterystyka dzieci włączonych do analizowanych badań z zastosowaniem szczepionki DTPa-IPV-Hib (Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003, Whelan 2012)

Cecha populacji	DTPa-IPV/Hib Szczepienie pierwotne i uzupełniające					
	Dagan 1997	Halperin 1999	Dagan 2001 <sup>2</sup>	Lin 2003	Schmitt 2003	Whelan 2012
Liczebność populacji ogółem, N	201	180	90	60	231	256
Liczebność populacji uwzględnionej w raporcie, N	101	90 <sup>1</sup> 65	90	30	113	92
Liczebność populacji uwzględniona w ocenie immunogenności, N	92	88-90 <sup>1</sup> 65	84 37 <sup>6</sup>	30	26	92
Liczebność populacji uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa, N	190 <sup>5</sup>	88-90 <sup>1</sup> 65	bd	30	113	bd
Wiek, średnia w tygodniach	bd	9,0	bd	8,8	57-112 <sup>3</sup>	11,7 <sup>4</sup>

<sup>1</sup>Kolejno dla szczepienia pierwotnego i uzupełniającego. <sup>2</sup>Dotyczy uwzględnionego w analizie badania A. <sup>3</sup>Zakres w dniach, wynik dotyczy całej populacji dzieci włączonych do badania. <sup>4</sup>Wynik w miesiącach. <sup>5</sup>Dotyczy całej populacji włączonej do badania. <sup>6</sup>Populacja ATP (*according-to-protocol*).

### 5.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w analizowanych badaniach.



**Tabela 5.**  
Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach włączonych do analizy (*Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003, Whelan 2012*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania szczepionki	Długość okresu obserwacji	Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie
<b>DTPa-IPV/Hib - szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające</b>					
<b>Dagan 1997</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> <li>• <b>DTPw-IPV/Hib</b> (<i>Pasteur Merieux Connaught</i>)</li> </ul>	szczepienie pierwotne: 2., 4. i 6. miesiąc życia; szczepienie uzupełniające: 12. (±4 tygodnie) miesiąc życia Dodatkowo w 7. miesiącu życia wszystkie dzieci otrzymały pojedynczą dawkę OPV.	iniekcje domięśniowe: w przednio-boczną część uda	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego	populacja dzieci szczepionych DTPa- IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego
<b>Halperin 1999</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa -IPV/Hib</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> <li>• <b>DTPa-IPV</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> <li>• <b>Hib</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> </ul>	szczepienie pierwotne: 2., 4. i 6. miesiąc życia; szczepienie uzupełniające: 16.-19. miesiąc życia	Iniekcje domięśniowe: *DTPa -IPV/Hib oraz DTPa-IPV w lewą kończynę *Hib w prawą kończynę *pierwsze 3 iniekcje w przednio-boczną część uda, 4. dawka w mięsień naramienny	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia	populacja dzieci szczepionych DTPa- IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego
<b>Dagan 2001</b>	<p><b>Badanie A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> <li>• <b>Hib</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>);</li> <li>• <b>DTPa-IPV</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> </ul> <p><b>Badanie B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> <li>• <b>HVA</b> (<i>Havrix</i>);</li> <li>• <b>Hib+DTPa-IPV</b>; (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> </ul>	szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib:2., 4. i 6. miesiąc życia; szczepienie uzupełniające: *DTPa-IPV: 12. miesiąc życia Dodatkowo w 10. miesiącu podano szczepionkę przeciwko Hib	bd	bd	populacja dzieci szczepionych DTPa- IPV/Hib w ramach szczepienia pierwotnego w badaniu A
		szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib:2., 4. i 6. miesiąc życia; szczepienie uzupełniające: *DTPa-IPV/Hib lub Hib+DTPa- IPV/Hib:12. miesiąc życia Dodatkowo wszystkie dzieci otrzymały szczepionkę przeciwko HVA			

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania szczepionki	Długość okresu obserwacji	Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie
<b>DTPa-IPV/Hib - szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające</b>					
<b>Lin 2003</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa -IPV/Hib</b> (<i>Infanrix®-IPV, Hiberix™</i>)</li> <li>• <b>DTPa-IPV</b> (<i>Infanrix®-IPV</i>)</li> <li>• <b>Hib</b> (<i>Hiberix™</i>)</li> </ul>	szczepienie pierwotne: 2., 4. i 6. miesiąc życia;	iniekcje domięśniowe: DTPa-IPV/Hib i DTPa-IPV w przednio-boczną część prawego uda, Hib w przednio-boczną część lewego uda	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego	populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego
<b>Schmitt 2003</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>Infanrix®-IPV/Hib</i>)</li> <li>• <b>PCV7</b> (<i>Prevnar®/Prevnar®</i>)</li> </ul>	szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib i PCV7: 2., 3. i 4. miesiąc życia; szczepienie uzupełniające: * DTPa-IPV/Hib i PCV7 w 11.-15. miesiącu życia.	iniekcje domięśniowe: DTPa-IPV/Hib w przednio-boczną część prawego uda, PCV 7 w przednio-boczną część lewego uda.	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego	populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib nierównocześnie z PCV7 (grupa II) w schemacie szczepienia pierwotnego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>Infanrix®-IPV/Hib</i>)</li> <li>• <b>PCV7</b> (<i>Prevnar®/Prevnar®</i>)</li> </ul>	szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib: 2., 3. i 4. miesiąc życia; *PCV7 w 6.,7. i 8. miesiącu życia; szczepienie uzupełniające: * DTPa-IPV/Hib i PCV7: 11.-15. miesiąc życia.			
<b>Whelan 2012</b>	<p><b>Do badania włączono dzieci szczepione w przeszłości schematami:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-HBV-IPV/Hib</b> (<i>Infanrix hexa®</i>) + <b>PCV7</b> (<i>Prevnar®/Prevnar®</i>)</li> <li><b>lub</b></li> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>Infanrix®-IPV/Hib</i>)</li> </ul>	szczepienie pierwotne: *2.,3.,4. miesiąc życia; szczepienie uzupełniające: *11. miesiąc życia.	iniekcje	nd <sup>1</sup>	populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego

<sup>1</sup>Pobranie próbek krwi do oceny immunologicznej następowało od razu po podpisaniu zgody na udział w badaniu.

W poniższej tabeli przedstawiono dokładny skład szczepionki sześciowalentnej zastosowanej w analizowanych badaniach.

**Tabela 6.**  
**Skład wysokoskojarzonej szczepionki DTPa-IPV/Hib stosowanej w badaniach włączonych do analizy**

Składnik szczepionki	Ilość
<b>Antygeny krztuśca (<i>Bordetella pertussis</i>):</b>	
• toksoid krztuścowy <sup>1</sup>	25 µg
• hemaglutynina włóknikowa <sup>1</sup>	25 µg
• pertaktyna <sup>1</sup>	8 µg
<b>Toksoid błoniczy<sup>1</sup></b>	≥ 30 IU
<b>Toksoid tężcowy<sup>1</sup></b>	≥ 40 IU
<b>Poliowirus (inaktywowany)<sup>2</sup></b>	typ 1 (szczep Mahoney) – 40 jednostek antygeny D typ 2 (szczep MEF-1) – 8 jednostek antygeny D typ 3 (szczep Saukett) – 32 jednostki antygeny D
<b>Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu; PRP)<sup>3</sup></b>	10 µg
• związany z toksoidem tężcowym, jako nośnikiem białkowym	20–40 µg

<sup>1</sup>Adsorbowany na uwodnionym wodorotlenku glinu(Al.(OH)<sub>3</sub>).<sup>2</sup>Namnażany w hodowli komórkowej VERO.

## 5.4. Immunogenność

Ocenę immunogenności autorzy włączonych badań oparli o następujące punkty końcowe: seroprotekcja oraz średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMC/GMT). Materiał badawczy stanowiły próbki krwi szczepionych, które poddano analizie pod kątem obecności przeciwciał po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib w ramach szczepienia pierwotnego (3 dawki) i uzupełniającego (1 dawka). Analizy dokonywano 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego oraz 1 miesiąc przed i 1 miesiąc po podaniu szczepienia uzupełniającego.

W tabeli poniżej przedstawiono poziomy analizowanych przeciwciał, które zapewniają seroprotekcję (ang. *cut-off*) wraz z podaniem testu służącego do jego oceny.

**Tabela 7.**  
**Poziom przeciwciał warunkujących odporność u dzieci szczepionych szczepionką *Infanrix®-IPV/Hib* w badaniach włączonych do przeglądu**

Metoda oceny	Przeciwciało	Poziom przeciwciał	Status serologiczny
ELISA	Anty-błonica	≥ 0,1 IU/ml	seroprotekcja
ELISA	Anty-tężec	≥ 0,1 IU/ml	seroprotekcja
ELISA	Anty-PRP	≥ 0,15 µg/ml (ochrona krótkoterminowa) oraz ≥ 1 µg/ml (ochrona długoterminowa)	seroprotekcja
ELISA	Anty-krztusiec	≥ 5 EL. U/ml, ≥25 EL. U/ml <sup>1</sup> lub VR <sup>2</sup>	seroprotekcja/ seropozytywność/odpowiedź na szczepienie
ELISA	Anty-HBs	≥ 10 mIU/ml	seroprotekcja
Test neutralizacji	Anty-polio typ I	rozcieńczenie ≥ 1 : 8	seroprotekcja

Metoda oceny	Przeciwciało	Poziom przeciwciał	Status serologiczny
Test neutralizacji	Anty-polio typ II	rozcieńczenie $\geq 1 : 8$	seroprotekcja
Test neutralizacji	Anty-polio typ III	rozcieńczenie $\geq 1 : 8$	seroprotekcja

<sup>1</sup>W badaniu *Whelan 2012*.<sup>2</sup>Odpowiedź immunologiczna na podanie szczepionki, w badaniach *Lin 2003*, *Schmitt 2003*, *Dagan 1997*.

## 5.4.1. Seroprotekcja

### 5.4.1.1. Seroprotekcja po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego

We wszystkich włączonych do analizy badaniach głównym ocenianym punktem końcowym był wskaźnik seroprotekcji, tj. odsetek dzieci, u których zaobserwowano poziom przeciwciał po zakończeniu całego cyklu szczepienia pierwotnego warunkujący odporność. Ze względu na fakt, iż w przypadku krztuśca nie określono wiarygodnego poziomu przeciwciał, który gwarantowałby uzyskanie trwałej odporności wyniki przedstawiono jedynie w postaci odpowiedzi na szczepienie (szczepienie pierwotne) lub dodatkowo w postaci wskaźnika seroprotekcji (szczepienie uzupełniające). Odpowiedź na szczepienie definiowano jako pojawienie się przeciwciał u początkowo seronegatywnych dzieci oraz co najmniej utrzymanie (lub co najmniej dwukrotny wzrost i co najmniej 4-krotny wzrost) poziomu przeciwciał sprzed szczepienia u dzieci z dodatnim statusem serologicznym w zakresie zakażenia pałeczkami krztuśca.

W tabeli poniżej przedstawiono wskaźniki seroprotekcji oraz odpowiedź na szczepienie po zakończeniu szczepienia pierwotnego z użyciem szczepionki DTPa-IPV/Hib.

**Tabela 8.**  
**Wskaźniki seroprotekcji przed i po podaniu szczepionki oraz odpowiedź na szczepienie DTPa-IPV/Hib podaną w ramach szczepienia pierwotnego (*Dagan 1997*, *Halperin 1999*, *Dagan 2001*, *Lin 2003*, *Schmitt 2003*)**

Rodzaj przeciwciał	DTPa-IPV/Hib Szczepienie pierwotne					
	<i>Dagan 1997</i> N=92	<i>Halperin 1999</i> N=90	<i>Dagan 2001</i> N=37	<i>Lin 2003</i> N=30	<i>Schmitt 2003</i> N=26	
Anty-błonica %, (95% CI)	99	100 (94,2; 100)	bd	100 (88,4; 100)	97	
Anty-tężec %, (95% CI)	99	100 (94,2; 100)	bd	100 (88,4; 100)	100	
Anty-polio typ I %, (95% CI)	100	bd	bd	100 (87,7;100)	97	
Anty-polio typ II %, (95% CI)	100	bd	bd	96,4 (81,7; 99,9)	100	
Anty-polio typ III %, (95% CI)	100	bd	bd	100 (87,2;100)	100	
Anty-PRP %, (95% CI)	0,15 µg/ml <sup>1</sup>	99*	96,4 (89,1; 99,1)	100	100 (88,4; 100)	96
	1,0 µg/ml <sup>2</sup>	89	66,3 (55,5; 77,0)	92	93,3 (77,9; 99,2)	67

Rodzaj przeciwciał		Odpowiedź na szczepienie <sup>3</sup>				
Anty-krztusiec %, (95% CI)	Anty-PT	99			100 <sup>4</sup> (87,7; 100)	92
	Anty-FHA	100	bd	bd	100 <sup>4</sup> (88,4; 100)	77
	Anty-PRN	100			100 <sup>4</sup> (88,4; 100)	96

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych. <sup>1</sup>Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca krótkotrwałą ochronę. <sup>2</sup>Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca długotrwałą ochronę <sup>3</sup>W badaniu *Schmitt 2003* zdefiniowano jako co najmniej 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał w odniesieniu do wartości początkowych, w badaniu *Dagan 1997* określono jako seropozytywność. <sup>4</sup>Przedstawiono jako seroprotekcję.

#### 5.4.1.2. Seroprotekcja po podaniu dawki uzupełniającej

Tabela przedstawia odsetek dzieci, u których stwierdzono seroprotekcję po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib w ramach szczepienia uzupełniającego.

**Tabela 9.**  
**Wskaźniki seroprotekcji przed i po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib podaną w ramach szczepienia uzupełniającego (*Halperin 1999, Whelan 2012*)**

Rodzaj przeciwciał		DTPa-IPV/Hib szczepienie uzupełniające			
		<i>Halperin 1999</i> N=65		<i>Whelan 2012</i> N=92	
		przed	po	przed	po
Anty-błonica %, (95% CI)		49,2 (36,1; 62,3)	100 (92,9; 100)	bd	bd
Anty-tężec %, (95% CI)		77,8 (65,2; 86,9)	100 (92,8; 100)	bd	bd
Anty-polio typ I %, (95% CI)		bd	bd	bd	bd
Anty-polio typ II %, (95% CI)		bd	bd	bd	bd
Anty-polio typ III %, (95% CI)		bd	bd	bd	bd
Anty-PRP %, (95% CI)	0,15 µg/ml <sup>1</sup>	71,9 (59,0; 82,1)	100 (92,9; 100)	bd	N=88 98,9 (93,9; 99,9)
	1,0 µg/ml <sup>2</sup>	20,3 (11,7; 32,6)	100 (92,9; 100)	bd	bd
Anty-krztusiec %, (95% CI)	Anty-PT	bd	bd	bd	100 (96,7; 100)
	Anty-FHA	bd	bd	bd	100 (96,7; 100)
	Anty-PRN	bd	bd	bd	100 (96,7; 100)

<sup>1</sup>Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca krótkotrwałą ochronę. <sup>2</sup>Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca długotrwałą ochronę.

## 5.4.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)

### 5.4.2.1. GMC/GMT uzyskane po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego

Poniżej zestawiono w formie tabeli wartości GMC/GMT, analizowane 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego, w odpowiedzi na każdy z analizowanych komponentów (antygenów) preparatu we włączonych badaniach.

**Tabela 10.**  
**GMC/GMT (średnia geometryczna stężenia przeciwciał/średnia geometryczna miana przeciwciał) po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego (Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003)**

DTPa-IPV/Hib					
Badanie	Dagan 1997 N=92	Halperin 1999 N=90	Dagan 2001 N=37	Lin 2003 N=30	Schmitt 2003 N=26
Anty-błonica (95% CI)	1,24 (1,02; 1,52)	1,82 (1,46; 2,26)	bd	3,075 (2,363; 4,002)	0,61 (0,49; 0,77)
Anty-tężec (95% CI)	2,12 (1,8; 2,51)	2,37 (1,98; 2,84)	bd	4,465 (3,605; 5,531)	4,44 (3,6; 5,47)
Anty-polio typ I (95% CI)	bd <sup>1</sup>	156 (115; 213)	bd	663,6 (435,7; 1010,7)	289,25 (195,8; 427,4)
Anty-polio typ II (95% CI)	bd <sup>1</sup>	188 (134; 265)	bd	524,9 (311,0; 885,9)	281,96 (197,0; 403,5)
Anty-polio typ III (95% CI)	bd <sup>1</sup>	438 (325; 589)	bd	1132,5 (694,5; 1846,8)	682,27 (569,7; 817,1)
Anty-krztusiec (95% CI)	Anty-PT	54,1 (44,3; 66,1)	bd	85,0 (65,5; 110,3)	44,28 (36,99; 53,0)
	Anty-FHA	148,5 (152; 216)	bd	363,5 (299,8; 440,7)	67,47 (55,67; 81,77)
	Anty-PRN	156,8 (118; 178)	bd	252,6 (198,9; 320,8)	236,32 (196,7; 283,9)
Anty-PRP (95% CI)	5,06 (3,9; 6,57)	1,57 (1,18; 2,10)	5,10 (3,42; 7,59)	8,445 (5,32; 13,405)	1,94 (1,42; 2,66)

<sup>1</sup>Sposób przedstawienia wyników w badaniu (wykres) uniemożliwia przedstawienie konkretnych wartości liczbowych.

### 5.4.2.2. GMC/GMT po podaniu szczepienia uzupełniającego

Poniżej zestawiono w formie tabeli wartości GMC/GMT w odpowiedzi na każdy z analizowanych komponentów (antygenów) preparatu w analizowanych publikacjach. W celach porównawczych w tabeli przedstawiono również wartości ww. wielkości oznaczone przed podaniem szczepienia uzupełniającego.

**Tabela 11.**  
**GMC/GMT (średnia geometryczna stężenia przeciwciał/średnia geometryczna miana przeciwciał) przed i po podaniu dawki uzupełniającej DTPa- IPV/Hib (Halperin 1999, Whelan 2012)**

Badanie		GMC/GMT (95%CI)								
		Anty-krztusiec			Anty-blonica	Anty-tężec	Anty-polio typ I	Anty-polio typ II	Anty-polio typ III	Anty-PRP
Anty-PT	Anty-FHA	Anty-PRN								
Halperin 1999 N=90	przed	5,6 (4,4; 7,1)	27,3 (20,3; 36,8)	18,7 (14,3; 24,5)	0,11 (0,09; 0,14)	0,18 (0,14; 0,22)	41,0 (24,8; 67,7)	45,8 (26,9; 78,1)	84,3 (58,1; 122)	0,32 (0,24; 0,44)
	po	113 (91,4; 139)	609 (508; 729)	785 (619; 995)	5,28 (4,24; 6,58)	7,11 (5,79; 8,74)	2,289 (1,559; 3,361)	2,384 (1,581; 3,593)	3,849 (2,869; 5,164)	32,9 (24,1; 44,9)
Whelan 2012 N=92	przed	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
	po	134 (118,7; 151,4)	422,0 (367,1; 485,0)	410,1 (343,7; 489,2)	bd	bd	bd	bd	bd	9,8 (7,0; 13,9)

## 5.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badań: *Dagan 2001* oraz *Whelan 2012* nie przedstawili informacji dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

### 5.5.1. Definicje punktów końcowych

W tabeli poniżej zestawiono przedstawione w badaniach włączonych do analizy definicje odczynów poszczepiennych w 3. stopniu nasilenia, uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

**Tabela 12.**  
**Przedstawione w badaniach definicje odczynów poszczepiennych w 3. stopniu nasilenia (*Dagan 1997, Halperin 1999, Lin 2003*)**

Parametr	Definicja	<i>Dagan 1997</i>	<i>Halperin 1999</i>	<i>Lin 2003</i>
<b>Zaczerwienienie oraz obrzęk</b>	zaczerwienienie o rzeczywistej średnicy > 20 mm w miejscu iniekcji z towarzyszącym obrzękiem	+	+ <sup>1</sup>	+
<b>Gorączka</b>	temperatura ciała > 39°C	≥ 39,5°C	+ <sup>1</sup>	≥ 39,5°C
<b>Ból</b>	płacz w momencie poruszania kończyną/ samoistny ból	-	-	-
<b>Drażliwość</b>	rozdrażnienie objawiające się niepoohamowanym płaczem oraz zaburzające normalną aktywność dziecka	-	-	-
<b>Senność</b>	senność zaburzająca normalną aktywność dziecka	-	-	-
<b>Utrata apetytu</b>	nieprzyjmowanie żadnych posiłków przez dziecko (utrata normalnej aktywności)	-	-	-

<sup>1</sup>Zdefiniowano w badaniu jako „severe”.

W badaniu *Dagan 1997* oraz *Halperin 1999* pozostałe odczyny poszczepienne (utrata apetytu, ból, niepokój) w 3. stopniu nasilenia (lub określone jako poważne) zdefiniowano jako uniemożliwiające normalną aktywność dziecka. Autorzy badania *Schmitt 2003* nie przedstawili definicji 3. stopnia nasilenia uogólnionych odczynów poszczepiennych. Natomiast definicji dotyczących miejscowych odczynów nie zamieszczono ze względu na brak wyników w badaniu dla grupy uwzględnionej w analizie.

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące zakresów czasowych, w których rejestrowane były spodziewane i niespodziewane odczyny poszczepienne.



**Tabela 13.**  
**Zakresy czasowe, w których rejestrowano poszczególne odczyny poszczepienne (*Dagan 1997, Halperin 1999, Lin 2003, Schmitt 2003*)**

Badanie	Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne
<b>DTPa -IPV/Hib- szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające</b>			
<b>Dagan 1997</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 4 dni po szczepieniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przez cały okres trwania badania,</li> </ul>
<b>Halperin 1999</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 4 dni po szczepieniu (dzień iniekcji i 3 kolejne dni)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przez cały okres trwania badania,</li> </ul>
<b>Lin 2003</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 4 dni po szczepieniu (dzień iniekcji i 3 kolejne dni)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 30 dni po iniekcji<sup>1</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przez cały okres trwania badania,</li> </ul>
<b>Schmitt 2003</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 4 dni po szczepieniu (dzień iniekcji i 3 kolejne dni)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nd</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nd</li> </ul>

<sup>1</sup>Autorzy badania podają, iż niespodziewane odczyny poszczepienne były rejestrowane, jednak w publikacji brak wyników.

### 5.5.2. Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem

W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki dzieci, u których wystąpił co najmniej jeden miejscowy lub uogólniony odczyn poszczepienny po podaniu każdej z dawek szczepionek DTPa-IPV/Hib.

**Tabela 14.**  
**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpił co najmniej 1 odczyn poszczepienny po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego (*Halperin 1999*)**

Niepożądane odczyny poszczepienne	<i>Halperin 1999</i>			
	szczepienie pierwotne			szczepienie uzupełniające N=65
	I dawka N=90	II dawka N=88	III dawka N=86	
<b>ogółem, n (%)</b>	64*(71,1)	62*(70,5)	53*(61,6)	60*(92,3)
<b>miejscowe, n (%)</b>	19*(21,1)	18*(20,5)	14*(16,3)	47*(72,3)
<b>uogólnione, n (%)</b>	60*(66,7)	58*(65,9)	48*(55,8)	51*(78,5)

\*Obliczona na podstawie dostępnych danych.

### 5.5.3. Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne

Szczegółowe informacje dotyczące rejestrowanych w trakcie badań ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych przedstawiono w tabelach poniżej (odrębnie dla szczepienia pierwotnego i uzupełniającego).

**Tabela 15.**

Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepionki w ramach szczepienia pierwotnego (*Dagan 1997, Halperin 1999*)

Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne	<i>Dagan 1997</i> N=286 <sup>1</sup>	<i>Halperin 1999</i> N=90
Ogółem, n (%)	bd	1 (1,1)*
Związane ze szczepionką, n (%)	1 <sup>2</sup>	0 (0)
Zgony, n (%)	bd	bd
Liczba zdarzeń	2	1

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.<sup>1</sup>Liczba wszystkich NOP.<sup>2</sup>Dotyczy szczepienia pierwotnego i uzupełniającego.<sup>2</sup>Na skutek poważnego udaru mózgu oraz ogniskowego zapalenia płuc.

Autorzy próby klinicznej *Lin 2003* podają, iż wśród dzieci szczepionych w ramach badania nie zarejestrowano ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych.

**Tabela 16.**

Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepienia uzupełniającego (*Halperin 1999*)

Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne	<i>Halperin 1999</i> N=65
Ogółem, n (%)	0 (0)
Związane ze szczepieniem, n (%)	0 (0)
Zgony, n (%)	bd
Liczba zdarzeń	0

#### 5.5.4. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W tabelach poniżej przedstawiono informacje dotyczące spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych raportowanych po podaniu poszczególnych dawek szczepionki DTPa-IPV/Hib oraz ogółem rejestrowane po podaniu szczepionki w ramach szczepienia: pierwotnego i uzupełniającego. Autorzy badania *Schmitt 2003* nie przedstawili informacji dotyczących miejscowych odczynów poszczepiennych dla grupy uwzględnionej w niniejszej analizie.

**Tabela 17.**

Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły miejscowe odczyny poszczepienne w rozróżnieniu na poszczególne dawki szczepionki DTPa-IPV/Hib podawanej w schemacie szczepienia pierwotnego (*Halperin 1999*)

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne			<i>Halperin 1999</i> N <sub>I</sub> =90, N <sub>II</sub> =88, N <sub>III</sub> =86
Ból, n (%)	I dawka	ogółem	10*(11,1)
		3. stopnia	2*(2,2)
	II dawka	ogółem	4*(4,5)
		3. stopnia	0 (0,0)
	III dawka	ogółem	6*(7,0)
		3. stopnia	0 (0,0)

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne			<i>Halperin 1999</i> N <sub>I</sub> =90, N <sub>II</sub> =88, N <sub>III</sub> =86
Zaczerwienienie/ rumień, n (%)	I dawka	ogółem	13*(14,4)
		3. stopnia	2*(2,2)
	II dawka	ogółem	13*(14,8)
		3. stopnia	0 (0,0)
	III dawka	ogółem	9*(10,5)
		3. stopnia	0 (0,0)
Obrzęk, n (%)	I dawka	ogółem	12*(13,3)
		3. stopnia	3*(3,3)
	II dawka	ogółem	7*(8,0)
		3. stopnia	0 (0,0)
	III dawka	ogółem	7*(8,1)
		3. stopnia	0 (0,0)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe informacje dotyczące miejscowych odczynów poszczepiennych rejestrowanych po szczepieniu pierwotnym.

**Tabela 18.**  
**Odsetki zgłoszeń dotyczących miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych po szczepieniu pierwotnym ogółem, z użyciem szczepionki DTPa-IPV/Hib (*Dagan 1997, Lin 2003*)**

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Dagan 1997</i> N=286 <sup>1</sup>	<i>Lin 2003</i> N=30
Ból, n (%)	ogółem	15 <sup>2</sup>	22,2 <sup>2</sup> (14,1; 32,2)
	3. stopnia	0 <sup>2</sup>	1,1 <sup>2</sup> (0,0; 6,0)
Zaczerwienienie, n (%)	ogółem	9 <sup>2</sup>	20,0 <sup>2</sup> (12,3; 29,8)
	3. stopnia	1,7 <sup>2</sup>	0,0 <sup>2</sup> (0,0; 4,0)
Obrzęk, n (%)	ogółem	9 <sup>2</sup>	11,1 <sup>2</sup> (5,5; 19,5)
	3. stopnia	2,4 <sup>2</sup>	0,0 <sup>2</sup> (0,0; 4,0)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.<sup>1</sup>Łączna liczba zgłoszeń w trakcie szczepienia pierwotnego.<sup>2</sup>Wynik w postaci odsetka zgłoszeń wraz z (95%CI) w badaniu *Lin 2003*.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące miejscowych reakcji poszczepiennych po podaniu szczepienia uzupełniającego.

**Tabela 19.**  
**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib w ramach szczepienia uzupełniającego (*Halperin 1999*)**

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Halperin 1999</i> N=65
Ból, n (%)	ogółem	30*(46,2)
	3. stopnia	1*(1,5)
Zaczerwienienie/ rumień, n (%)	ogółem	37*(56,9)
	3. stopnia	22*(33,8)
Obrzęk, n (%)	ogółem	25*(38,5)
	3. stopnia	14*(21,5)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 5.5.5. Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne

Poniższa tabela prezentuje dostępne dane dotyczące uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych raportowanych w badaniach włączonych do analizy.

**Tabela 20.**  
**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne w rozróżnieniu na poszczególne dawki szczepionki DTPa-IPV/Hib podawanej w schemacie szczepienia pierwotnego (Halperin 1999, Schmitt 2003)**

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Halperin 1999</i> N <sub>I</sub> =90, N <sub>II</sub> =88, N <sub>III</sub> =86	<i>Schmitt 2003</i> <sup>1</sup> N=113
Gorączka, n (%)	I dawka	5*(5,6)	29,9
	II dawka	11*(12,5)	28,2
	III dawka	11*(12,8)	23,1
Gorączka 3.stopnia, n (%)	I dawka	0 (0,0)	4,8
	II dawka	0 (0,0)	1,9
	III dawka	0 (0,0)	1,0
Drażliwość n (%)	I dawka		25,7
	II dawka	bd	25,2
	III dawka		19,6
Senność, n (%)	I dawka		30,9
	II dawka	bd	23,4
	III dawka		13,2
Utrata apetytu, n (%)	I dawka	22*(24,4)	11,9
	II dawka	19*(21,6)	6,6
	III dawka	7*(8,1)	9,3
Utrata apetytu 3.stopnia n (%)	I dawka	0 (0,0)	
	II dawka	1*(1,1)	bd
	III dawka	0 (0,0)	
Niepokój, n (%)	I dawka	37*(41,1)	
	II dawka	40*(45,5)	bd
	III dawka	31*(36,0)	
Niepokój 3. stopnia, n (%)	I dawka	1*(1,1)	
	II dawka	1*(1,1)	bd
	III dawka	1*(1,2)	
Płacz, n (%)	I dawka	15*(16,7)	
	II dawka	20*(22,7)	bd
	III dawka	8*(9,3)	
Płacz 3. stopnia, n (%)	I dawka	0 (0,0)	
	II dawka	0 (0,0)	bd

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Halperin 1999</i> N <sub>I</sub> =90, N <sub>II</sub> =88, N <sub>III</sub> =86	<i>Schmitt 2003</i> <sup>1</sup> N=113
Wymioty, n (%)	III dawka	1*(1,2)	bd
	I dawka	7*(7,8)	
	II dawka	11*(12,5)	
	III dawka	4*(4,7)	
Biegunka, n (%)	I dawka	18*(20,0)	bd
	II dawka	12*(13,6)	
	III dawka	4*(4,7)	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.<sup>1</sup>Wyniki w postaci odsetków szczepionych dzieci, nie było możliwe obliczenie liczby dzieci, ze względu na fakt, iż liczebność populacji dla której oceniano bezpieczeństwo różniła się dla poszczególnych odczynów.

Autorzy badania *Halperin 1999* podają, iż nie stwierdzono wystąpienia wymiotów i biegunki w 3. stopniu nasilenia (w badaniu określone jako poważne).

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne oceniane po zakończeniu szczepienia pierwotnego zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 21.**  
**Odsetki zgłoszeń dotyczących uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem, po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib jako szczepienie pierwotne (*Dagan 1997, Lin 2003*)**

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Dagan 1997</i> N=286 <sup>1</sup>	<i>Lin 2003</i> N=30
Gorączka, n (%)	ogółem	22 <sup>2</sup>	6,7 <sup>2</sup> (2,5; 13,9)
	3. stopnia	1,4 <sup>2</sup>	0,0 <sup>2</sup> (0,0; 4,0)
Drażliwość, n (%)	ogółem	bd	38,9 <sup>2</sup> (28,8; 49,7)
	3. stopnia		1,1 <sup>2</sup> (0,0; 6,0)
Senność, n (%)	ogółem	bd	36,7 <sup>2</sup> (26,8; 47,5)
	3. stopnia		0,0 <sup>2</sup> (0,0; 4,0)
Utrata apetytu, n (%)	ogółem	15 <sup>2</sup>	31,1 <sup>2</sup> (21,8; 41,7)
	3. stopnia	0,7 <sup>2</sup>	0,0 <sup>2</sup> (0,0; 4,0)
Placz, n (%)	ogółem	bd	bd
Niepokój, n (%)	ogółem	28 <sup>2</sup>	bd
	3. stopnia	0,3 <sup>2</sup>	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.<sup>1</sup>Łączna liczba zgłoszeń w trakcie szczepienia pierwotnego.<sup>2</sup>Wynik w postaci odsetka zgłoszeń wraz z (95%CI) w badaniu *Lin 2003*.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe informacje dotyczące uogólnionych odczynów poszczepiennych rejestrowanych po podaniu szczepienia uzupełniającego.

**Tabela 22.**  
**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w ramach szczepienia uzupełniającego (*Halperin 1999*)**

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Halperin 1999</i> N=65
Gorączka, n (%)	ogółem	51*(31,3)
	3. stopnia	4*(2,4)
Rozdrażnienie, n (%)	ogółem	63*(38,6)

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Halperin 1999</i> N=65
	<b>3. stopnia</b>	3*(1,8)
<b>Utrata apetytu, n (%)</b>	<b>ogółem</b>	bd
	<b>3. stopnia</b>	1*(0,6)
<b>Senność, n (%)</b>	<b>ogółem</b>	64*(39,2)
	<b>3. stopnia</b>	2*(1,2)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Podsumowując, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym wystąpiły u 1% szczepionych dzieci. Po szczepieniu uzupełniającym ciężkich odczynów poszczepiennych nie zarejestrowano.

Zgłoszenia dotyczące miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem stanowiły 9% - ok.22% wszystkich zgłoszeń poszczepiennych, przy czym odczyny w 3. stopniu nasilenia to 0% - 2,4% zgłoszeń (szczepienie pierwotne).

Po szczepieniu uzupełniającym miejscowe NOP wystąpiły u ok.38% - 57% szczepionych dzieci, przy czym NOP w 3. stopniu nasilenia rejestrowano u 1,5% - ok.34% dzieci.

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne ogółem raportowane były po szczepieniu pierwotnym w ok.7% - 39% zgłoszeń, zgłoszenia dotyczące NOP w 3. stopniu nasilenia stanowiły 0% - 1,4% wszystkich zgłoszeń.

Po szczepieniu uzupełniającym uogólnione NOP wystąpiły u >31% szczepionych dzieci, przy czym NOP w 3. stopniu nasilenia rejestrowano u 0,6% - do 2,4% dzieci.

## **6. 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 WYWOŁYWANYCH PRZEZ *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TYP B U DZIECI DO 36 MIESIĄCA ŻYCIA – SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ**

### **6.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych**

W wyniku przeprowadzenia systematycznego wyszukiwania odnaleziono 6 badań klinicznych (*Arístegui 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: *Arístegui 2003, Cheng 2004 i Zepp 2004* zostały przedstawione w rozdziale „Analiza immunogenności i bezpieczeństwa stosowania szczepionki *Infanrix hexa®* w porównaniu ze szczepionką *Infanrix®-IPV/Hib*”.

Badanie *Shao 2011* dotyczy porównania stosowania szczepionki DTPa-IPV/Hib ze szczepionką DTPa-HBV-IPV/Hib. Ze względu jednak na fakt, iż autorzy przedstawili wyniki jedynie dla DTPa-IPV/Hib badanie to zostało zamieszczone w niniejszej części dokumentu.

W tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu, w których szczepionka DTPa-IPV/Hib wraz z doszczepianiem przeciwko WZW typu B stosowana jest w ramach szczepienia pierwotnego i/lub uzupełniającego.

**Tabela 23.**  
**Charakterystyka badań włączonych do analizy - badania z zastosowaniem szczepionki *Infanrix®-IPV/Hib* w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B jako szczepienia pierwotnego i uzupełniającego (*Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011*)**

Badanie		<i>Phua 2005 (IIA)</i>	<i>Lim 2007 (IIA)</i>	<i>Shao 2011 (IIA)</i>
<b>Ocena w skali Jadad</b>		4	2	2
<b>Liczba ośrodków</b>		8 ośrodków na terenie Singapuru	1 ośrodek na terenie Singapuru	1 ośrodek na Tajwanie
<b>Metodyka</b>	<b>typ badania</b>	RCT	RCT	RCT
	<b>randomizacja</b>	zastosowano, blokowa z użyciem systemu SAS ( <i>Statistical Analysis System</i> )	zastosowano, nie podano opisu	zastosowano, nie podano opisu
	<b>zaślepienie</b>	zastosowano podwójne, brak opisu sposobu zaślepienia	brak, badanie typu <i>open-label</i>	brak, badanie typu <i>open-label</i>
	<b>hipoteza badawcza</b>	nie podano	nie podano	nie podano
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		*immunogenność w odniesieniu do antygenów rota wirusa, antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, serokonwersji, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione oraz ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne.	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: niespodziewane, spodziewane miejscowe i uogólnione oraz ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne.	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: niespodziewane, spodziewane miejscowe i uogólnione oraz ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne.
<b>Utrata dzieci z badania</b>		25 (wycofanie zgody przez rodziców (n=10), utrata z okresu obserwacji (n=12), zmiana miejsca zamieszkania (n=3)).	9 <sup>1</sup>	8 <sup>1</sup> (brak dyscypliny w przestrzeganiu schematu szczepień (n=7), naruszenie protokołu (n=1)).
<b>Źródła finansowania</b>		nie podano	<i>GlaxoSmithKline Biologicals</i>	<i>GlaxoSmithKline Biologicals</i>
<b>Publikacje do badania</b>		<i>Phua 2005</i> <i>Phua 2006</i> <i>Phua 2008</i>	<i>Lim 2007</i>	<i>Shao 2011</i>
<b>Komentarz</b>		schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne i uzupełniające, (autorzy badania przedstawili dane dotyczące jedynie szczepienia pierwotnego)	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne	schemat badań obejmuje szczepienie pierwotne oraz uzupełniające

<sup>1</sup>Dotyczy utraty z analizy immunogenności.



## 6.2. Charakterystyka wyjściowa dzieci

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań uwzględnionych w niniejszym rozdziale.

**Tabela 24.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań z zastosowaniem szczepionki *Infanrix®-IPV/Hib* w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B (*Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011*)**

Rodzaj szczepienia	DTPa-IPV/Hib +HBV szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające		
	<i>Phua 2005</i>	<i>Lim 2007</i>	<i>Shao 2011</i>
<b>Badanie</b>			
<b>Kryteria włączenia i wykluczenia</b>			
<b>Kryteria włączenia</b>			
dzieci zdrowe	+	+	+
wiek 11-17 tygodni	+	+	-
pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci	+	+	+
dzieci urodzone w terminie	+	-	-
dzieci urodzone przez matki HIV (-)	-	-	+
<b>Kryteria wykluczenia</b>			
podanie innej szczepionki nie przewidzianej protokołem, równocześnie lub w okresie poprzedzającym badanie	+	-	-
choroby przewodu pokarmowego	+	-	-
alergia na którykolwiek ze składników szczepionki	+	+	-
dysfunkcja układu immunologicznego lub jej podejrzenie	-	+	-
stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi	-	+	-
wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe	-	+	-
zaburzenia neurologiczne w wywiadzie lub ich podejrzenie	-	+	-
uczestnictwo w innym badaniu klinicznym	-	+	-
ostra postać choroby przebiegająca w czasie planowanego szczepienia	-	+	-

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę dzieci włączonych do analizowanych badań i uwzględnionych w niniejszym dokumencie (*Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011*).

**Tabela 25.**  
**Charakterystyka dzieci włączonych do analizowanych badań z zastosowaniem szczepionek DTPa-IPV-Hib i HBV (Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011)**

Cecha populacji	DTPa-IPV/Hib+HBV Szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające		
	<i>Phua 2005</i>	<i>Lim 2007</i>	<i>Shao 2011</i>
<b>Liczebność populacji ogółem, N</b>	2464	150	bd
<b>Liczebność populacji uwzględnionej w raporcie, N</b>	653	75	70 <sup>1</sup> 62
<b>Liczebność populacji uwzględniona w ocenie immunogenności, N</b>	160	66	62 <sup>1</sup> 62
<b>Liczebność populacji uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa, N</b>	653	75	63 <sup>1</sup> 62
<b>Wiek, średnia w tygodniach (SD)</b>	13,3 (0,9) <sup>2</sup>	12,8 (0,84)	6,3 (0,47)

<sup>1</sup>Kolejno dla szczepienia pierwotnego i uzupełniającego. <sup>2</sup>Dotyczy całej populacji dzieci włączonych do badania.

### 6.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w analizowanych badaniach.

**Tabela 26.**  
**Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach włączonych do analizy (*Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011*)**

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania szczepionki	Długość okresu obserwacji	Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie
<b>DTPa-IPV/Hib + HBV- szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające</b>					
<b>Phua 2005</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>Infanrix<sup>®</sup>-IPV/Hib</i>);</li> <li>• <b>placebo</b>;</li> <li>• <b>HBV</b>.</li> </ul>	<p>szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib:3., 4. i 5. miesiąc życia; *placebo lub HRV:3. i 4. miesiąc życia; *HBV: po urodzeniu, 1. i 5-6. miesiąc życia;</p> <p>szczepienie uzupełniające: *DTPa-IPV/Hib:18. miesiąc życia;</p>	<p>*HRV, placebo: doustnie; *DTPa-IPV/Hib i HBV: bd</p>	<p>ostatnia wizyta w ramach badania:18. m.ż.</p>	<p>populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib +HBV +placebo w schemacie szczepienia pierwotnego</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>Infanrix<sup>®</sup>-IPV/Hib</i>);</li> <li>• <b>HRV 10<sup>4-7</sup>ffu</b> (<i>GlaxoSmithKline Biologicals</i>);</li> <li>• <b>HBV</b>.</li> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>Infanrix<sup>®</sup>-IPV/Hib</i>);</li> <li>• <b>HRV 10<sup>5-2</sup>ffu</b> (<i>GlaxoSmithKline Biologicals</i>);</li> <li>• <b>HBV</b>.</li> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>Infanrix<sup>®</sup>-IPV/Hib</i>);</li> <li>• <b>HRV 10<sup>6-1</sup>ffu</b> (<i>GlaxoSmithKline Biologicals</i>);</li> <li>• <b>HBV</b>.</li> </ul>				
<b>Lim 2007</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa -IPV/Hib</b> (<i>GlaxoSmithKline Biologicals</i>);</li> <li>• <b>HBV</b> (<i>Engerix-B.</i>)</li> </ul>	<p>szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib:3., 4. i 5. miesiąc życia; *HBV:0.,1.,5. miesiąc życia;</p>	<p>Iniekcje domięśniowe: *DTPa -IPV/Hib oraz DTPa-HBV-IPV/Hib w przednio-boczną część lewego uda; *HBV w przednio-boczną część prawego uda.</p>	<p>1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego</p>	<p>populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib+HBV w schemacie szczepienia pierwotnego</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa -IPV/Hib</b> (<i>GlaxoSmithKline Biologicals</i>);</li> <li>• <b>DTPa-HBV-IPV/Hib</b>; (<i>Infanrix hexa<sup>®</sup></i>)</li> <li>• <b>HBV</b> (<i>Engerix-B.</i>)</li> </ul>	<p>szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib:3.i 4. miesiąc życia; *DTPa-HBV-IPV/Hib: 5. miesiąc życia; *HBV:0.,1. miesiąc życia.</p>			

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania szczepionki	Długość okresu obserwacji	Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie
<b>Shao 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> <li>• <b>HBV</b> (<i>Engerix B</i>)</li> </ul>	szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib:1,5.; 3,5. i 6. miesiąc życia; *HBV: po urodzeniu, 1,5.; 6. miesiąc życia szczepienie uzupełniające: *DTPa-IPV/Hib i HBV:15.-18. miesiąc życia	bd	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego	populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib + HBV w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-HBV-IPV/Hib</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> <li>• <b>HBV</b></li> </ul>	szczepienie pierwotne: *DTPa-HBV-IPV/Hib:1,5.; 3,5. i 6. miesiąc życia; *HBV: po urodzeniu szczepienie uzupełniające: *DTPa-HBV-IPV/Hib:15.-18. miesiąc życia			

HVR -szczepionka przeciw rotawirusom.

W poniższej tabeli przedstawiono dokładny skład zastosowanej szczepionki pentawalentnej zastosowanej w analizowanych badaniach.

**Tabela 27.**  
**Skład wysokoskojarzonej szczepionki DTPa-IPV/Hib stosowanej w badaniach włączonych do analizy**

Składnik szczepionki	Ilość
<b>Antygeny krztuśca (<i>Bordetella pertussis</i>):</b>	
• toksoid krztuścowy <sup>1</sup>	25 µg
• hemaglutynina włókienkowa <sup>1</sup>	25 µg
• pertaktyna <sup>1</sup>	8 µg
<b>Toksoid błoniczy<sup>1</sup></b>	≥ 30 IU
<b>Toksoid tężcowy<sup>1</sup></b>	≥ 40 IU
<b>Poliowirus (inaktywowany)<sup>2</sup></b>	typ 1 (szczep Mahoney) – 40 jednostek antygeny D typ 2 (szczep MEF-1) – 8 jednostek antygeny D typ 3 (szczep Saukett) – 32 jednostki antygeny D
<b>Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu; PRP)<sup>3</sup></b>	10 µg
• związany z toksoidem tężcowym, jako nośnikiem białkowym	20–40 µg

<sup>1</sup>Adsorbowany na uwodnionym wodorotlenku glinu(Al.(OH)<sub>3</sub>).<sup>2</sup>Namnażany w hodowli komórkowej VERO.

## 6.4. Immunogenność

Ocenę immunogenności autorzy włączonych badań oparli o następujące punkty końcowe: seroprotekcja oraz średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMC/GMT). Materiał badawczy stanowiły próbki krwi szczepionych, które poddano analizie pod kątem obecności przeciwciał po podaniu szczepionek DTPa-IPV/Hib i HBV w ramach szczepienia pierwotnego (3 dawki) i uzupełniającego (1 dawka). Analizy dokonywano 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego oraz 1 miesiąc przed i 1 miesiąc po podaniu szczepienia uzupełniającego.

W tabeli poniżej przedstawiono poziomy analizowanych przeciwciał, które zapewniają seroprotekcję (ang. *cut-off*) wraz z podaniem testu służącego do jego oceny.

**Tabela 28.**  
**Poziom przeciwciał warunkujących odporność u dzieci szczepionych szczepionkami *Infanrix®-IPV/Hib* + HBV w badaniach włączonych do przeglądu.**

Metoda oceny	Przeciwciało	Poziom przeciwciał	Status serologiczny
ELISA/test mikroneutralizacji na komórkach VERO <sup>1</sup>	Anty-błonica	≥ 0,1 IU/ml lub 0,016 IU/ml <sup>1</sup>	seroprotekcja
ELISA	Anty-tężec	≥ 0,1 IU/ml	seroprotekcja

Metoda oceny	Przeciwciało	Poziom przeciwciał	Status serologiczny
ELISA	Anty-PRP	≥ 0,15 µg/ml (ochrona krótkoterminowa) oraz ≥ 1 µg/ml (ochrona długoterminowa)	seroprotekcja
ELISA	Anty-krztusiec	≥ 5 EL. U/ml lub VR <sup>2</sup>	seroprotekcja/seropozytywność odpowiedź na szczepienie
ELISA	Anty-HBs	≥ 10 mIU/ml	seroprotekcja
Test neutralizacji	Anty-Polio typ I	rozcieńczenie ≥ 1 : 8	seroprotekcja
Test neutralizacji	Anty-Polio typ II	rozcieńczenie ≥ 1 : 8	seroprotekcja
Test neutralizacji	Anty-Polio typ III	rozcieńczenie ≥ 1 : 8	seroprotekcja

<sup>1</sup>W badaniu Lim 2007 u dzieci, u których nie odnotowano występowania przeciwciał we krwi po 3 dawkach szczepienia.<sup>2</sup>Odpowiedź immunologiczna na podanie szczepionki.

### 6.4.1. Seroprotekcja

#### 6.4.1.1. Seroprotekcja po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego

We wszystkich włączonych do analizy badaniach głównym ocenianym punktem końcowym był wskaźnik seroprotekcji, tj. odsetek dzieci, u których zaobserwowano poziom przeciwciał po zakończeniu całego cyklu szczepienia pierwotnego warunkujący odporność. Ze względu na fakt, iż w przypadku krztuśca nie określono wiarygodnego poziomu przeciwciał, który gwarantowałby uzyskanie trwałej odporności wyniki przedstawiono jedynie w postaci odpowiedzi na szczepienie (szczepienie pierwotne) lub dodatkowo w postaci wskaźnika seroprotekcji (szczepienie uzupełniające). Odpowiedź na szczepienie definiowano jako pojawienie się przeciwciał u początkowo seronegatywnych dzieci oraz co najmniej utrzymanie (lub co najmniej dwukrotny wzrost) poziomu przeciwciał przed szczepieniem u dzieci z dodatnim statusem serologicznym w zakresie zakażenia pałeczkami krztuśca.

W tabeli poniżej przedstawiono wskaźniki seroprotekcji oraz odpowiedź na szczepienie po zakończeniu szczepienia pierwotnego z użyciem szczepionki DTPa-IPV/Hib w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B.

**Tabela 29.**  
**Wskaźniki seroprotekcji przed i po podaniu szczepionek oraz odpowiedź na szczepienie DTPa-IPV/Hib+HBV podanych w ramach szczepienia pierwotnego (*Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011*)**

Rodzaj przeciwciał		DTPa-IPV/Hib+HBV Szczepienie pierwotne		
		<i>Phua 2005</i> N=160	<i>Lim 2007</i>	<i>Shao 2011</i> N=62
Anty-HBs %, (95% CI)		94 (89; 98)	N=66 98,5 (91,8; 100)	95,1 (86,3; 99,0)
Anty-błonica %, (95% CI)		98 (94; 100)	N=64 100	100 (94,2; 100)
Anty-tężec %, (95% CI)		99 (96; 100)	N=66 98,5	100 (94,2; 100)
Anty-polio typ I %, (95% CI)		100 (97; 100)	N=62 100	bd
Anty-polio typ II %, (95% CI)		100 (97; 100)	N=62 98,4	bd
Anty-polio typ III %, (95% CI)		100 (97; 100)	N=62 98,4	bd
Anty-PRP %, (95% CI)	0,15 µg/ml <sup>1</sup>	100 (98; 100)	N=68 100	100 (94,2; 100)
	1,0 µg/ml <sup>2</sup>	bd	bd	bd
Rodzaj przeciwciał		Odpowiedź na szczepienie <sup>3</sup>		
Anty-krztusiec %, (95% CI)	Anty-PT	99 <sup>4</sup> (96; 100)	N=63 96,8	100 (94,2; 100)
	Anty-FHA	100 <sup>4</sup> (98; 100)	N=63 98,4	100 (94,2; 100)
	Anty-PRN	100 <sup>4</sup> (98; 100)	N=64 96,9	100 (94,2; 100)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych. <sup>1</sup>Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca krótkotrwałą ochronę. <sup>2</sup>Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca długotrwałą ochronę. <sup>3</sup>W badaniach *Lim 2007* i *Shao 2011* zdefiniowano jako pojawienie się przeciwciał ( $\geq cut-off$ ) u seronegatywnych dzieci lub co najmniej utrzymanie poziomu przeciwciał sprzed szczepienia u dzieci seropozytywnych. <sup>4</sup>Określono jako wskaźnik seropozytywności.

#### 6.4.1.2. Seroprotekcja po podaniu dawki uzupełniającej

Tabela przedstawia odsetek dzieci, u których stwierdzono seroprotekcję po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib w ramach szczepienia uzupełniającego.

**Tabela 30.**  
**Wskaźniki seroprotekcji przed i po podaniu szczepionki oraz odpowiedź na szczepienie DTPa-IPV/Hib podaną w ramach szczepienia uzupełniającego (Shao 2011)**

Rodzaj przeciwciał		DTPa-IPV/Hib + HBV szczepienie uzupełniające	
		Shao 2011 N=62	
		przed	po
Anty-HBs %, (95% CI)		93,2 (83,5; 98,1)	98,4 (91,2; 100)
Anty-błonica %, (95% CI)		69,4 (56,3; 80,4)	100 (94,2; 100)
Anty-tężec %, (95% CI)		95,2 (86,5; 99,0)	100 (94,2; 100)
Anty-polio typ I %, (95% CI)		96,4 (87,7; 99,6)	100 (93,8; 100)
Anty-polio typ II %, (95% CI)		100 (93,7; 100)	100 (93,7; 100)
Anty-polio typ III %, (95% CI)		100 (93,5; 100)	100 (93,5; 100)
Anty-PRP %, (95% CI)	0,15 µg/ml <sup>1</sup>	93,5 (84,3; 98,2)	100 (94,2; 100)
	1,0 µg/ml <sup>2</sup>	bd	bd
Rodzaj przeciwciał		Odpowiedź na szczepienie <sup>3</sup>	
Anty-krztusiec %, (95% CI)	Anty-PT	53,2 (40,1; 66,0)	100 (94,2; 100)
	Anty-FHA	100 (94,2; 100)	100 (94,2; 100)
	Anty-PRN	96,7 (88,5; 99,6)	100 (94,2; 100)

<sup>1</sup>Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca krótkotrwałą ochronę. <sup>2</sup>Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca długotrwałą ochronę. <sup>3</sup>W badaniu *Shao 2011* odpowiedź na szczepienie uzupełniające zdefiniowano jako pojawienie się przeciwciał ( $\geq cut-off$ ) u dzieci seronegatywnych przed fazą szczepienia uzupełniającego lub co najmniej 2-krotny wzrost poziomu przeciwciał w odniesieniu do poziomu sprzed szczepienia uzupełniającego.

#### 6.4.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)

##### 6.4.2.1. GMC/GMT uzyskane po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego

Poniżej zestawiono w formie tabeli wartości GMC/GMT, analizowane 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego, w odpowiedzi na każdy z analizowanych komponentów (antygenów) preparatu we włączonych badaniach.



**Tabela 31.**  
**GMC/GMT (średnia geometryczna stężenia przeciwciał/średnia geometryczna miana przeciwciał) po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa-IPV/Hib i HBV w schemacie szczepienia pierwotnego (Shao 2011)**

GMC/GMT (95% CI)			
Badanie	<i>Phua 2005</i> N=160	<i>Lin 2007</i>	<i>Shao 2011</i> N=62
Anty-HBs (95% CI)	688,85	N=66 938,1 (606,6; 1450,7)	928,0 (543,2; 1585,3)
Anty-błonica (95% CI)	bd <sup>1</sup>	N=64 1,2 (0,9; 1,5)	2,919 (2,447; 3,482)
Anty-tężec (95% CI)	bd <sup>1</sup>	N=66 3,8 (3,1; 4,7)	4,623 (4,005; 5,337)
Anty-polio typ I (95% CI)	bd <sup>1</sup>	N=62 696,3 (537,2; 902,5)	bd
Anty-polio typ II (95% CI)	bd <sup>1</sup>	N=62 423,5 (318,8; 562,5)	bd
Anty-polio typ III (95% CI)	bd <sup>1</sup>	N=62 1138,8 (829,1; 1564,1)	bd
Anty-krztusiec (95% CI)	Anty-PT	N=63 38,1 (31,4; 46,3)	73,9 (64,4; 84,9)
	Anty-FHA	N=63 85,6 (24,8; 98,1)	364,7 (314,8; 422,5)
	Anty-PRN	N=64 175,0 (144,1; 212,4)	221,1 (190,9; 256,0)
Anty-PRP (95% CI)	5,819	N=68 6,6 (5,3; 8,2))	5,136 (3,912; 6,745)

<sup>1</sup>Sposób przedstawienia wyników w badaniu (wykres) uniemożliwia podanie konkretnych wartości liczbowych.

#### 6.4.2.2. GMC/GMT po podaniu szczepienia uzupełniającego

Poniżej zestawiono w formie tabeli wartości GMC/GMT w odpowiedzi na każdy z analizowanych komponentów(antygenów) preparatu w analizowanych publikacjach. W celach porównawczych w tabeli przedstawiono również wartości ww. wielkości oznaczone przed podaniem szczepienia uzupełniającego.

**Tabela 32.**  
**GMC/GMT (średnia geometryczna stężenia przeciwciał/średnia geometryczna miana przeciwciał) przed i 1 miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej DTPa- IPV/Hib i HBV (Shao 2011)**

Badanie		GMC/GMT (95%CI)									
		Anty-HBs	Anty-krztusiec			Anty-błonica	Anty-tężec	Anty-polio typ I	Anty-polio typ II	Anty-polio typ III	Anty-PRP
			Anty-PT	Anty-FHA	Anty-PRN						
Shao 2011 N=62	przed	206 (132,0; 323,3)	5,0 (4,2; 6,1)	43,7 (35,0; 54,7)	24,8 (19,6; 31,4)	0,168 (0,132; 0,214)	0,437 (0,345; 0,552)	80,9 (54,5; 119,9)	148,1 (100,3; 218,5)	227,1 (163,9; 314,7)	0,912 (0,666; 1,250)
	po	5271,3 (3401,5; 8169,1)	89,2 (73,5; 108,4)	594,4 (517,3; 683,1)	712,3 (584,9; 867,5)	7,717 (6,326; 9,413)	15,495 (13,265; 18,099)	1691,5 (1311,5; 2181,6)	2413,3 (1926,4; 3023,2)	3326,9 (2662,6; 4157,0)	37,368 (27;594; 50,606)

## 6.5. Bezpieczeństwo

### 6.5.1. Definicje punktów końcowych

W tabeli poniżej zestawiono przedstawione w badaniach włączonych do analizy definicje odczynów poszczepiennych w 3. stopniu nasilenia, uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

**Tabela 33.**  
**Przedstawione w badaniach definicje odczynów poszczepiennych w 3. stopniu nasilenia (*Phua 2005; Lim 2007, Shao 2011*)**

Parametr	Definicja	<i>Phua 2005</i>	<i>Lim 2007</i>	<i>Shao 2011</i>
<b>Zaczerwienienie oraz obrzęk</b>	zaczerwienienie o rzeczywistej średnicy > 20 mm w miejscu iniekcji z towarzyszącym obrzękiem	-	+	+
<b>Gorączka</b>	temperatura ciała > 39°C	≥39,5°C <sup>1</sup>	+	+
<b>Ból</b>	płacz w momencie poruszania kończyną/ samoistny ból	-	+	+
<b>Drażliwość</b>	rozdrażnienie objawiające się niepoohamowanym płaczem oraz zaburzające normalną aktywność dziecka	-	+	+
<b>Senność</b>	senność zaburzająca normalną aktywność dziecka	-	+	+
<b>Utrata apetytu</b>	nieprzyjmowanie żadnych posiłków przez dziecko (utrata normalnej aktywności)	-	+	+

<sup>1</sup>Zdefiniowano w badaniu jako „severe”.

Ponadto w badaniu *Phua 2005* wystąpienie wymiotów w stopniu poważnym definiowano jako ≥3 epizody/dzień, natomiast biegunkę określano jako poważną w przypadku wystąpienia ≥6 stolców luźniejszych niż zazwyczaj/dzień.

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące zakresów czasowych, w których rejestrowane były spodziewane i niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne.

**Tabela 34.**  
**Zakresy czasowe, w których rejestrowano poszczególne niepożądane odczyny poszczepienne (*Phua 2005; Lim 2007, Shao 2011*)**

Badanie	Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne
<b>DTPa -IPV/Hib + HBV - szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające</b>			
<i>Phua 2005</i>	• do 15 dni po szczepieniu	• do 43 dni (0-42) po szczepieniu	• przez cały okres trwania badania,
<i>Lim 2007</i>	• do 4 dni po szczepieniu (dzień	• do 30 dni po iniekcji	• przez cały okres trwania badania, do 30 dni od

Badanie	Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne
<b>DTPa -IPV/Hib + HBV - szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające</b>			
	iniekcji i 3 kolejne dni)		ostatniej dawki
<b>Shao 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 4 dni po szczepieniu (dzień iniekcji i 3 kolejne dni)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 31 dni po iniekcji (0-30)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>od 1. dawki HBV po urodzeniu do 30 dni po zakończeniu fazy szczepienia pierwotnego i do 30 dni po zakończeniu fazy szczepienia uzupełniającego</li> </ul>

### 6.5.2. Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne

Szczegółowe informacje dotyczące rejestrowanych w trakcie badań ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych przedstawiono w tabelach poniżej (odrębnie dla szczepienia pierwotnego i uzupełniającego).

**Tabela 35.**  
**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym (*Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011*)**

Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne	<i>Phua 2005</i> N=653	<i>Lim 2007</i> N=75	<i>Shao 2011</i> N=63
<b>Ogółem, n (%)</b>	40 (6,1)*	bd	bd
<b>Związane ze szczepionką, n (%)</b>	bd	0 (0)	0 (0)
<b>Zgony, n (%)</b>	0 (0)	bd	0 (0)
<b>Liczba zdarzeń</b>	bd	6	7

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Autorzy próby klinicznej *Lim 2007* podają, iż wśród ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych odnotowano m.in.: zapalenie oskrzeli, infekcje dróg moczowych, nieżyt żołądka i jelit oraz uraz głowy.

**Tabela 36.**  
**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu uzupełniającym (*Shao 2011*)**

Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne	<i>Shao 2011</i> N=62
<b>Ogółem, n (%)</b>	1 (1,6)*
<b>Związane ze szczepieniem, n (%)</b>	0 (0)
<b>Zgony, n (%)</b>	0 (0)
<b>Liczba zdarzeń</b>	1

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 6.5.3. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W tabelach poniżej przedstawiono informacje dotyczące spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych raportowanych po podaniu poszczególnych dawek szczepionki DTPa-IPV/Hib i HBV w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego. Autorzy badania *Phua 2005* nie przedstawili danych dotyczących miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych.

**Tabela 37.**  
**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne w rozróżnieniu na poszczególne dawki szczepionki DTPa-IPV/Hib podawanej w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW w schemacie szczepienia pierwotnego (*Lim 2007, Shao 2011*)**

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne			<i>Lim 2007</i> N=75	<i>Shao 2011</i> N=63
Ból, n (%)	I dawka	ogółem	bd	31*(49,2)
		3. stopnia		0 (0)
	II dawka <sup>1</sup>	ogółem	bd	18*(28,6)
		3. stopnia		1*(1,6)
	III dawka	ogółem	10 (13,3)	20*(31,7)
		3. stopnia	0 (0)	0 (0)
Zaczerwienienie/ rumień, n (%)	I dawka	ogółem	bd	21*(33,3)
		3. stopnia		4*(6,3)
	II dawka <sup>1</sup>	ogółem	bd	20*(31,7)
		3. stopnia		2*(3,2)
	III dawka	ogółem	12 (16,0)	24*(38,1)
		3. stopnia	0 (0)	0 (0)
Obrzęk, n (%)	I dawka	ogółem	bd	21*(33,3)
		3. stopnia		3*(4,8)
	II dawka <sup>1</sup>	ogółem	bd	17*(27,0)
		3. stopnia		1*(1,6)
	III dawka	ogółem	5 (6,7)	17*(27,0)
		3. stopnia	0 (0)	0 (0)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.<sup>1</sup>W badaniu *Shao 2011* w ramach drugiej dawki podawano jedynie szczepionkę DTPa-IPV/Hib.

W tabeli poniżej zamieszczono szczegółowe informacje dotyczące miejscowych odczynów poszczepiennych rejestrowanych po szczepieniu uzupełniającym.

**Tabela 38.**

Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu uzupełniającym, z użyciem szczepionek DTPa-IPV/Hib i HBV (*Shao 2011*)

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Shao 2011</i> N=62
Ból, n (%)	ogółem	33*(53,2)
	3. stopnia	5*(8,1)
Zaczerwienienie, n (%)	ogółem	30*(48,4)
	3. stopnia	5*(8,1)
Obrzęk, n (%)	ogółem	33*(53,2)
	3. stopnia	7*(11,3)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### 6.5.4. Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne

Poniższa tabela prezentuje dostępne dane dotyczące uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych raportowanych w badaniach włączonych do analizy.

**Tabela 39.**

Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne w rozróżnieniu na poszczególne dawki szczepionek DTPa-IPV/Hib i HBV podawane w schemacie szczepienia pierwotnego (*Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011*)

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne			<i>Phua 2005</i> N <sub>I</sub> =653 N <sub>II</sub> =642	<i>Lim 2007</i> N=75	<i>Shao 2011</i> N=63	
Gorączka, n (%)	I dawka	ogółem	183*(28)	bd	20*(31,7)	
		3. stopnia	0 (0)		0 (0)	
	II dawka <sup>1</sup>	ogółem	186*(29)	bd	22*(34,9)	
		3. stopnia	6*(1)		1*(1,6)	
	III dawka	ogółem	bd	9 (12)	16*(25,4)	
		3. stopnia	bd	1 (1,3)	1*(1,6)	
Senność n (%)	I dawka	ogółem	bd	bd	45*(71,4)	
		3. stopnia			2*(3,2)	
	II dawka <sup>1</sup>	ogółem		bd	24*(38,1)	
		3. stopnia			0 (0)	
	III dawka	ogółem		15 (20)	20*(31,7)	
		3. stopnia		0 (0)	0 (0)	
Drażliwość n (%)	I dawka	ogółem	bd	bd	36*(57,1)	
		3. stopnia			0 (0)	
	II dawka <sup>1</sup>	ogółem		bd	bd	33*(52,4)
		3. stopnia				3*(4,8)
	III dawka	ogółem		19 (25,3)	33*(52,4)	
		3. stopnia		1 (1,3)	1*(1,6)	
Utrata apetytu, n (%)	I dawka	ogółem	bd	bd	34*(54,0)	
		3. stopnia			0 (0)	
	II dawka <sup>1</sup>	ogółem		bd	27*(42,9)	
		3. stopnia			1*(1,6)	

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne			<i>Phua 2005</i> N <sub>I</sub> =653 N <sub>II</sub> =642	<i>Lim 2007</i> N=75	<i>Shao 2011</i> N=63
	III dawka	ogółem		14 (18,7)	25*(39,7)
		3. stopnia		0 (0)	0 (0)
Wymioty, n (%)	I dawka	ogółem	39*(6)	bd	bd
		3. stopnia	7*(1)		
	II dawka	ogółem	26*(4)		
		3. stopnia	6*(1)		
Biegunka, n (%)	I dawka	ogółem	13*(2)	bd	bd
		3. stopnia	0 (0)		
	II dawka <sup>1</sup>	ogółem	6*(1)		
		3. stopnia	0 (0)		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych. <sup>1</sup>W badaniu *Shao 2011* w ramach drugiej dawki podawano jedynie szczepionkę DTPa-IPV/Hib.

Poniższa tabela przedstawia szczegółowe informacje dotyczące uogólnionych odczynów poszczepiennych rejestrowanych po podaniu szczepienia uzupełniającego.

**Tabela 40.**  
**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepionek DTPa-IPV/Hib i HBV w ramach szczepienia uzupełniającego (*Shao 2011*)**

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Shao 2011</i> N=62
Gorączka, n (%)	ogółem	19*(30,6)
	3. stopnia	0 (0)
Drażliwość, n (%)	ogółem	30*(48,4)
	3. stopnia	2*(3,2)
Utrata apetytu, n (%)	ogółem	27*(43,5)
	3. stopnia	2*(3,2)
Senność, n (%)	ogółem	21*(33,9)
	3. stopnia	0 (0)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 6.5.5. Niespodziewane niepożądane odczyny poszczenie

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące niespodziewanych odczynów poszczeniowych rejestrowanych po szczepieniu pierwotnym i uzupełniającym.

**Tabela 41.**  
**Liczy i odsetki dzieci, u których wystąpiły niespodziewane niepożądane odczyny poszczenie po szczepieniu pierwotnym (Lim 2007, Shao 2011)**

Niespodziewane niepożądane odczyny poszczenie	Lim 2007 N=75	Shao 2011 N=63
<b>Ogółem, n (%)</b>	43*(57,3)	bd
<b>Związane ze szczepieniem, n (%)</b>	1 (2,3)*	5*(7,1)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Tabela 42.**  
**Liczy i odsetki dzieci, u których wystąpiły niespodziewane odczyny poszczenie po szczepieniu uzupełniającym (Shao 2011)**

Niespodziewane niepożądane odczyny poszczenie	Shao 2011 N=62
<b>Ogółem, n (%)</b>	bd
<b>Związane ze szczepieniem, n (%)</b>	0 (0)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Ciężkie niepożądane odczyny poszczenie po szczepieniu pierwotnym zarejestrowano u ok.6% dzieci, natomiast po szczepieniu uzupełniającym odsetek dzieci z ciężkimi NOP wynosił 1,6%.

Miejscowe NOP rejestrowano u 33% - 49%, 27% - 31%, 6,7% - 38% dzieci, odpowiednio po I, II i III dawce w ramach szczepienia pierwotnego oraz u 48% - 53% po szczepieniu uzupełniającym. Miejscowe NOP w 3. stopniu nasilenia wystąpiły u 0% - 6,3% dzieci po szczepieniu pierwotnym i 8% - 11% po szczepieniu uzupełniającym.

Odsetki dzieci, u których wystąpiły uogólnione NOP odpowiednio po szczepieniu pierwotnym (I,II i III dawka) i uzupełniającym zawierały się w przedziałach: 6% - 71,4%, 4% - 52,4%, 12% - 52,4% oraz 30,6% - 48,4%. Uogólnione NOP w 3. stopniu nasilenia dotyczyły 0% - 4,8% dzieci po okresie szczepienia pierwotnego i 8,1% - 11,3% dzieci po okresie szczepienia uzupełniającego.



## **7. WYSOKOSKOJARZONA SZCZEPIONKA INFANRIX®-IPV/HIB W PROFILAKTYCE BŁONICY, TĘŻCA, KRZTUŚCA, POLIOMYELITIS ORAZ ZAKAŻEŃ WYWOŁYWANYCH 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– SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ**

### **7.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych**

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 tabelach poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu, w których szczepionka DTPa-IPV/Hib stosowana jest w ramach szczepienia pierwotnego i/lub uzupełniającego.

**Tabela 43.**

**Charakterystyka badań włączonych do analizy - badania z zastosowaniem szczepionki Infanrix®-IPV/Hib jako szczepienia pierwotnego i uzupełniającego w koadministracji z innymi szczepionkami (Dagan 2000, NCT01309646, Dagan 2001, Phua 2005)**

Badanie		Dagan 2000 (IIC)	NCT01309646 (IIA)	Dagan 2001 (IVC)	Phua 2005 (IIA)
<b>Ocena w skali Jadad</b>		nd	2	nd <sup>2</sup>	4
<b>Liczba ośrodków</b>		bd	11 na terenie Korei	3 ośrodki na terenie Izraela	8 ośrodków na terenie Singapuru
<b>Metodyka</b>	<b>typ badania</b>	interwencyjne	RCT	2 badania (A i B) typu <i>single-arm</i> <sup>1</sup>	RCT
	<b>randomizacja</b>	nie zastosowano	zastosowano, nie przedstawiono opisu metody	nd <sup>2</sup>	zastosowano, blokowa z użyciem systemu SAS ( <i>Statistical Analysis System</i> )
	<b>zaślepienie</b>	nd	brak, badanie typu <i>open-label</i>	nd	zastosowano podwójne, brak opisu sposobu zaślepienia
	<b>hipoteza badawcza</b>	nie podano	nie podano	nie podano	nie podano
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, Hib, WZW typu A (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT); *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane NOP	*immunogenność w odniesieniu do antygenów błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione oraz ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne.	*immunogenność w odniesieniu do antygenów Hib (wskaźniki seroprotekcji, GMC/GMT)	*immunogenność w odniesieniu do antygenów rota wirusa, antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBS i Hib (wskaźniki seroprotekcji, serokonwersji, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane uogólnione NOP, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne, zgony.
<b>Utrata dzieci z badania</b>		1 <sup>3</sup> (z powodu SAE)	łącznie 3 <sup>1</sup> (naruszenie protokołu (n=2); wycofanie dziecka przez opiekuna (n=1))	brak danych dot. utraty dzieci z fazy szczepienia pierwotnego w badaniu B, fazę szczepienia uzupełniającego ukończyły wszystkie dzieci.	25 (wycofanie zgody przez rodziców (n=10), utrata z okresu obserwacji (n=12), zmiana miejsca zamieszkania (n=3)).

Badanie	<i>Dagan 2000</i> (IIC)	<i>NCT01309646</i> (IIA)	<i>Dagan 2001</i> (IVC)	<i>Phua 2005</i> (IIA)
<b>Źródła finansowania</b>	nie podano	<i>GlaxoSmithKline</i>	<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>	nie podano
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Dagan 2000</i>	<i>Protokół badania ze strony www.clinicaltrials.gov</i>	<i>Dagan 2001</i>	<i>Phua 2005</i> <i>Phua 2006</i> <i>Phua 2008</i>
<b>Komentarz</b>	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne: dzieci podzielono na 2 grupy: HAV(+)(grupa I) i HAV(-)(grupa II) i uzupełniające: DTPa-IPV/Hib – wszystkie dzieci, HAV: grupa HAV(+) oraz dodatkowa grupa, którą stanowiły dzieci włączone do badania w wieku 12 miesięcy (grupa III) w analizie uwzględniono jedynie fazę szczepienia pierwotnego dzieci z grup I i II	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne	schemat badań obejmuje szczepienie pierwotne oraz szczepienie uzupełniające W analizie uwzględniono jedynie badanie B.	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne i uzupełniające (autorzy badania przedstawili dane dotyczące jedynie szczepienia pierwotnego)

<sup>1</sup>W tym z grupy uwzględnionej w analizie n=2. <sup>2</sup>Za wyjątkiem fazy uzupełniającej badania B. <sup>3</sup>Dotyczy całej populacji szczepionych dzieci.

## 7.2. Charakterystyka wyjściowa dzieci

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań uwzględnionych w niniejszym rozdziale (*Dagan 2000, NCT01309646, Dagan 2001, Phua 2005*).

**Tabela 44.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań z zastosowaniem szczepionki *Infanrix®-IPV/Hib* (*Dagan 2000, NCT01309646, Dagan 2001, Phua 2005*)**

Rodzaj szczepienia	DTPa-IPV/Hib Szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające			
	<i>Dagan 2000</i>	<i>NCT01309646</i>	<i>Dagan 2001</i>	<i>Phua 2005</i>
<b>Badanie</b>				
<b>Kryteria włączenia i wykluczenia</b>				
<b>Kryteria włączenia</b>				
dzieci zdrowe	+	+	+	+
wiek 6-10 tygodni	+	+ <sup>1</sup>	+ <sup>1</sup>	+ <sup>3</sup>
pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci	+	+	+	+
wiek płodowy 37-42 tyg. w chwili urodzenia	-	+	-	-
dzieci urodzone w terminie	-	-	-	+
<b>Kryteria wykluczenia</b>				
podanie innej szczepionki nie przewidzianej protokołem, równocześnie lub w okresie poprzedzającym badanie	+	+	+	-
potwierdzenie w wywiadzie lub podejrzenie przebycia błonicy, krztuśca, tężca, zakażenia wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae typ b</i>	-	+	+	-
przebycie szczepień przeciw błonicy, krztuścowi, tężcowi, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae typ b</i> oraz wirusowemu zapaleniu wątroby typu A	+	+ <sup>2</sup>	+	-
alergia na którykolwiek ze składników szczepionki	+	+	+	+
choroby przewodu pokarmowego	-	-	-	+
dysfunkcja układu immunologicznego lub jej podejrzenie	-	+	-	-
przyjmowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi	-	+	+	-
wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe	-	+	-	-
zaburzenia neurologiczne w wywiadzie lub ich podejrzenie	-	+	-	-
uczestnictwo w innym badaniu klinicznym	-	+	+	-
ostra postać choroby przebiegająca z gorączką w czasie planowanego szczepienia	-	+	+	-

<sup>1</sup>42-69 dni. <sup>2</sup>Nie uwzględniono szczepienia przeciwko WZW typu A. <sup>3</sup>11-17 tygodni.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę dzieci włączonych do analizowanych badań i uwzględnionych w niniejszym rozdziale (*Dagan 2000, NCT01309646, Dagan 2001, Phua 2005*).

**Tabela 45.**  
**Charakterystyka dzieci włączonych do analizowanych badań z zastosowaniem szczepionki DTPa-IPV-Hib i szczepionek ko administrowanych (Dagan 2000, NCT01309646, Dagan 2001, Phua 2005)**

Cecha populacji	DTPa-IPV/Hib Szczepienie pierwotne i uzupełniające					
	Dagan 2000			NCT01309646	Dagan 2001	Phua 2005
	Grupa I	Grupa II	Grupa III			
Liczebność populacji ogółem, N	189	108	100	454	80 <sup>3</sup>	2464
Liczebność populacji uwzględnionej w raporcie, N	189	108	-	226	80	1811 <sup>4</sup>
Liczebność populacji uwzględniona w ocenie immunogenności, N	18-169 <sup>2</sup>		-	213	73	480
Liczebność populacji uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa, N	bd	bd	-	224	bd	1811
Wiek, średnia w msc.	1,6	1,6	-	8,8 <sup>1</sup> (1,1)	bd	bd

<sup>1</sup>Wynik w tyg.<sup>2</sup>W zależności od antygenu.<sup>3</sup>Autorzy badania przedstawili jedynie liczbę dzieci włączonych do fazy uzupełniającej. <sup>4</sup>Odpowiednio: 510, 648 i 653 dzieci w grupie II, III i IV.

### 7.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w analizowanych badaniach.

**Tabela 46.**  
Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach włączonych do analizy (*Dagan 2000, NCT01309646, Dagan 2001, Phua 2005*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania szczepionki	Długość okresu obserwacji	Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie
<b>DTPa-IPV/Hib - szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające</b>					
<b>Dagan 2000</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> <li>• <b>HAV</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> </ul>	<p>*szczepienie pierwotne DTPa-IPV/Hib i HAV: 2., 4. i 6. miesiąc życia (grupy I i II); szczepienie uzupełniające: 12. miesiąc życia<sup>1</sup> (grupy: I, II i III)</p> <p>Dodatkowo w 7. miesiącu życia dzieci otrzymały pojedynczą dawkę szczepionki przeciw polio (IPV lub OPV).</p>	<p>iniekcje domięśniowe: w przednio-boczną część uda (HAV-prawego, DTPa-IPV/Hib - lewego); OPV – doustnie IPV – iniekcje domięśniowe</p>	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego	populacja dzieci szczepionych w ramach szczepienia pierwotnego (przed przyjęciem szczepionki przeciw polio) (grupy I i II)
<b>NCT01309646</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Infanrix®-IPV/Hib ;</b></li> <li>• <b>Synflorix;</b></li> <li>• <b>Rotarix.</b></li> </ul>	<p>szczepienie pierwotne: 2., 4. i 6. miesiąc życia; Infanrix®-IPV/Hib i Infanrix®-IPV – 3 dawki Rotarix – 2 dawki (6 tydzień, 3,5 m.ż.) Synflorix – 3 dawki (6 tydzień, 3,5; 5,5 m.ż.) Hiberix – 3 dawki</p>	<p>Iniekcje domięśniowe: *DTPa -IPV/Hib oraz DTPa-IPV, Hiberix, Synflorix Doustnie: Rotarix</p>	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego	populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib, Synflorix i Rotarix
<b>Dagan 2001</b>	<p><b>Badanie A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> <li>• <b>Hib</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>);</li> <li>• <b>DTPa-IPV</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> </ul> <p><b>Badanie B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> <li>• <b>HAV</b> (<i>Havrix</i>);</li> <li>• <b>Hib+DTPa-IPV;</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> </ul>	<p>szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV/Hib: 2., 4. i 6. miesiąc życia; szczepienie uzupełniające: *DTPa-IPV: 12. miesiąc życia</p> <p>Dodatkowo w 10. miesiącu podano szczepionkę przeciwko Hib</p>	bd	bd	populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego oraz szczepionką HAV w badaniu B (badanie A uwzględnione w rozdziale 5.)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania szczepionki	Długość okresu obserwacji	Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie
<b>DTPa-IPV/Hib - szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające</b>					
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>SmithKline Beecham Biologicals</i>)</li> </ul>	otrzymano szczepionkę przeciwko HAV (nie podano schematu dawkowania)			
<b>Phua 2005</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Grupa I</b></li> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>Infanrix®-IPV/Hib</i>);</li> <li>• <b>placebo</b>;</li> <li>• <b>HBV</b>.</li> <li>• <b>Grupa II</b></li> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>Infanrix®-IPV/Hib</i>);</li> <li>• <b>HRV 10<sup>4.7</sup>ffu</b> (<i>GlaxoSmithKline Biologicals</i>);</li> <li>• <b>HBV</b>.</li> <li>• <b>Grupa III</b></li> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>Infanrix®-IPV/Hib</i>);</li> <li>• <b>HRV 10<sup>5.2</sup>ffu</b> (<i>GlaxoSmithKline Biologicals</i>);</li> <li>• <b>HBV</b>.</li> <li>• <b>Grupa IV</b></li> <li>• <b>DTPa-IPV/Hib</b> (<i>Infanrix®-IPV/Hib</i>);</li> <li>• <b>HRV 10<sup>6.1</sup>ffu</b> (<i>GlaxoSmithKline Biologicals</i>);</li> <li>• <b>HBV</b>.</li> </ul>	<p>szczepienie pierwotne:</p> <p>*DTPa-IPV/Hib: 3., 4. i 5. miesiąc życia;</p> <p>*placebo lub HRV: 3. i 4. miesiąc życia; jednocześnie z DTPa-IPV/Hib</p> <p>*HBV: po urodzeniu, 1. i 5-6. miesiąc życia;</p> <p>szczepienie uzupełniające:</p> <p>*DTPa-IPV/Hib: 18. miesiąc życia;</p>	<p>*HRV, placebo doustnie;</p> <p>*DTPa-IPV/Hib i HBV: bd</p>	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego	<p>populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV/Hib + HBV + HRV w schemacie szczepienia pierwotnego (grupy II-IV);</p> <p>pozostała grupa dzieci została uwzględniona w rozdziale 6.</p>

<sup>1</sup> W 12 miesiącu szczepionką HAV zaszczepiono dzieci HAV(+) w chwili rekrutacji do badania. Ponadto protokół zakładał zaszczepienie dodatkowych 100 zdrowych dzieci, nieszczepionych wcześniej szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu A. HRV-szczepionka przeciwko rotawirusom.

W poniższej tabeli przedstawiono dokładny skład szczepionki pięciowalentnej zastosowanej w analizowanych badaniach.

**Tabela 47.**  
**Skład wysokoskojarzonej szczepionki DTPa-IPV/Hib stosowanej w badaniach włączonych do analizy**

Składnik szczepionki	Ilość
<b>Antygeny krztuśca (<i>Bordetella pertussis</i>):</b>	
• toksoid krztuścowy <sup>1</sup>	25 µg
• hemaglutynina włóknikowa <sup>1</sup>	25 µg
• pertaktyna <sup>1</sup>	8 µg
<b>Toksoid błoniczy<sup>1</sup></b>	≥ 30 IU (25 LF*)
<b>Toksoid tężcowy<sup>1</sup></b>	≥ 40 IU (10 LF*)
<b>Poliowirus (inaktywowany)<sup>2</sup></b>	typ 1 (szczep Mahoney) – 40 jednostek antygeny D typ 2 (szczep MEF-1) – 8 jednostek antygeny D typ 3 (szczep Saukett) – 32 jednostki antygeny D
<b>Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu; PRP)<sup>3</sup></b>	10 µg
• związany z toksoidem tężcowym, jako nośnikiem białkowym	20–40 µg

<sup>1</sup>Adsorbowany na uwodnionym wodorotlenku glinu(Al.(OH)<sub>3</sub>).<sup>2</sup>Namnażany w hodowli komórkowej VERO.\*limit flokulacji.

## 7.4. Immunogenność

Ocenę immunogenności autorzy włączonych badań oparli o następujące punkty końcowe: seroprotekcja oraz średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMC/GMT). Materiał badawczy stanowiły próbki krwi szczepionych, które poddano analizie pod kątem obecności przeciwciał po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib w ramach szczepienia pierwotnego (3 dawki) i uzupełniającego (1 dawka). Analizy dokonywano 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego oraz 1 miesiąc przed i 1 miesiąc po podaniu szczepienia uzupełniającego.

W badaniu *Dagan 2000* krew pobierano dzieciom przed rozpoczęciem szczepienia oraz 2,4,5,10 i 11 miesięcy po podaniu pierwszej dawki szczepionki. W przypadku fazy szczepienia uzupełniającego badanie krwi przeprowadzono przed podaniem szczepienia (12 m.ż) oraz 1 miesiąc po szczepieniu.

Ze względu na przedmiot analizy (szczepionka pięciowalentna *Infanrix®-IPV/Hib*) w niniejszym rozdziale zamieszczono jedynie wyniki dla analizowanej interwencji, pomijając seroprotekcję w odniesieniu do szczepionek koadministrowanych.

W tabeli poniżej przedstawiono poziomy analizowanych przeciwciał, które zapewniają seroprotekcję (ang. *cut-off*) wraz z podaniem testu służącego do jego oceny zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizowanych badaniach.



**Tabela 48.**  
**Poziom przeciwciał warunkujący odporność u dzieci szczepionych szczepionką Infanrix®-IPV/Hib w badaniach włączonych do przeglądu.**

Metoda oceny	Przeciwciało	Poziom przeciwciał	Status serologiczny
ELISA	Anty-błonica	≥ 0,1 IU/ml	seroprotekcja
ELISA	Anty-tężec	≥ 0,1 IU/ml	seroprotekcja
ELISA	Anty-PRP	≥ 0,15 µg/ml (ochrona krótkoterminowa) oraz ≥ 1 µg/ml (ochrona długoterminowa)	seroprotekcja
ELISA	Anty-krztusiec	≥ 5 EL. U/ml	seropozytywność
Test neutralizacji	Anty-polio typ I	rozcieńczenie ≥ 1 : 8	seroprotekcja
Test neutralizacji	Anty-polio typ II	rozcieńczenie ≥ 1 : 8	seroprotekcja
Test neutralizacji	Anty-polio typ III	rozcieńczenie ≥ 1 : 8	seroprotekcja

### 7.4.1. Seroprotekcja

#### 7.4.1.1. Seroprotekcja po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego

We wszystkich włączonych do analizy badaniach głównym ocenianym punktem końcowym był wskaźnik seroprotekcji, tj. odsetek dzieci, u których zaobserwowano poziom przeciwciał po zakończeniu całego cyklu szczepienia pierwotnego warunkujący odporność. Ze względu na fakt, iż w przypadku krztuśca nie określono wiarygodnego poziomu przeciwciał, który gwarantowałby uzyskanie trwałej odporności wyniki przedstawiono w postaci wskaźnika seropozytywności.

W tabeli poniżej przedstawiono wskaźniki seroprotekcji/seropozytywności po zakończeniu szczepienia pierwotnego z użyciem szczepionki DTPa-IPV/Hib. W przypadku badania NCT01309646 przedstawione wyniki otrzymano w piątym miesiącu trwania badania (tj. ok. 1 miesiąca od podania ostatniej dawki, podobnie jak w pozostałych analizowanych badaniach).

**Tabela 49.**  
**Wskaźniki seroprotekcji/seropozytywności przed i po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib podawanej w ramach szczepienia pierwotnego (Dagan 2000, NCT01309646, Dagan 2001, Phua 2005)**

Rodzaj przeciwciał	DTPa-IPV/Hib Szczepienie pierwotne							
	Dagan 2000		NCT01309646 N=213	Dagan 2001 <sup>4</sup>		Phua 2005		
	Grupa I	Grupa II		N=36	N=37	Grupa II	Grupa III	Grupa IV
Anty-błonica %, (95% CI)	N=45 100	N=18 100	100	bd		98 (94; 100)	98 (93; 100)	97 (92; 99)
Anty-tężec %, (95% CI)	N=45 100	N=18 100	100	bd		100 (97; 100)	100 (97; 100)	100 (98; 100)
Anty-polio typ I %, (95% CI)	N=32 100	N=22 100	bd <sup>3</sup>	bd		100 (97; 100)	100 (97; 100)	100 (97; 100)

Rodzaj przeciwciał		DTPa-IPV/Hib Szczepienie pierwotne								
		Dagan 2000		NCT013 09646 N=213	Dagan 2001 <sup>4</sup>		Phua 2005			
		Grupa I	Grupa II		N=36	N=37	Grupa II	Grupa III	Grupa IV	
Anty-polio typ II %, (95% CI)		N=32 100	N=22 100	bd <sup>3</sup>	bd		100 (97; 100)	100 (97; 100)	100 (97; 100)	
Anty-polio typ III %, (95% CI)		N=33 100	N=22 100	bd <sup>3</sup>	bd		100 (97; 100)	100 (97; 100)	100 (97; 100)	
Anty-PRP %, (95% CI)	0,15 µg/ml <sup>1</sup>	N=169 95,9	N=100 98,0	100	97,2	94,6	100 (97; 100)	100 (98; 100)	100 (98; 100)	
	1,0 µg/ml <sup>2</sup>	nd		bd <sup>3</sup>	bd		bd	bd	bd	
Rodzaj przeciwciał		Seropozytywność								
Anty-krztusiec %, (95% CI)	Anty-PT	N=45 100	N=18 100	bd <sup>3</sup>	bd			99 (96; 100)	99 (96; 100)	100 (98; 100)
	Anty-FHA	N=45 100	N=18 100	bd <sup>3</sup>				100 <sup>3</sup> (97; 100)	100 (98; 100)	100 (98; 100)
	Anty-PRN	N=45 100	N=18 100	100				100 (97; 100)	100 (98; 100)	100 (98; 100)

<sup>1</sup>Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca krótkotrwałą ochronę. <sup>2</sup>Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca długotrwałą ochronę. <sup>3</sup>Uzyskane w badaniu wyniki nie zostały jeszcze zamieszczone na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). <sup>4</sup>Przedstawiono wyniki odpowiednio dla grup szczepionych w ramach szczepienia uzupełniającego DTPa-IPV/Hib lub DTPa-IPV+Hib.

#### 7.4.1.2. Seroprotekcja po podaniu dawki uzupełniającej

Tabela przedstawia odsetek dzieci, u których stwierdzono seroprotekcję w odniesieniu do PRP w badaniu *Dagan 2001* po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib w ramach szczepienia uzupełniającego. Dane dla pozostałych antygenów nie zostały przedstawione w ww. badaniu. Autorzy badania *Phua 2005* nie przedstawili danych odnośnie seroprotekcji po zastosowaniu szczepienia uzupełniającego.

**Tabela 50.**  
**Wskaźniki seroprotekcji przed i po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib podawanej w ramach szczepienia uzupełniającego (*Dagan 2001*)**

Rodzaj przeciwciał		DTPa-IPV/Hib szczepienie uzupełniające	
		Dagan 2001 N=36 <sup>3</sup>	
		przed	po
Anty-PRP %, (95% CI)	0,15 µg/ml <sup>1</sup>	86,1	100
	1,0 µg/ml <sup>2</sup>	bd	bd

<sup>1</sup>Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca krótkotrwałą ochronę. <sup>2</sup>Wartość stężenia przeciwciał zapewniająca długotrwałą ochronę. <sup>3</sup>Wyniki przedstawiono jedynie dla dzieci szczepionych w ramach szczepienia uzupełniającego szczepionką DTPa-IPV/Hib.

## 7.4.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)

### 7.4.2.1. GMC/GMT uzyskane po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego

Poniżej zestawiono w formie tabeli wartości GMC/GMT, analizowane 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego, w odpowiedzi na każdy z analizowanych komponentów (antygenów) preparatu we włączonych badaniach. Autorzy badania *Phua 2005* nie przedstawili szczegółowych danych odnośnie wartości GMC/GMT po zastosowaniu szczepienia pierwotnego.

**Tabela 51.**  
**GMC/GMT (średnia geometryczna stężenia przeciwciał/średnia geometryczna miana przeciwciał) po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego (Dagan 2000, NCT01309646, Dagan 2001)**

Badanie		DTPa-IPV/Hib				
		Dagan 2000		NCT01309646 N=213	Dagan 2001 <sup>1</sup>	
		Grupa I	Grupa II		N=36	N=37
Anty-błonica (95% CI)		2,16 (1,64; 2,84)	1,54 (0,95; 2,48)	8,096 (7,520; 8,717)	bd	
Anty-tężec (95% CI)		N=45 2,87 (2,36; 3,48)	N=18 3,23 (2,23; 4,67)	10,259 (9,654; 10,902)	bd	
Anty-polio typ I (95% CI)		N=32 1056,87 (619,00; 1804,46)	N=22 1089,62 (572,20; 2074,93)	bd <sup>2</sup>	bd	
Anty-polio typ II (95% CI)		N=32 723,15 (422,59; 1237,49)	N=22 1160,87 (643,96; 2092,70)	bd <sup>2</sup>	bd	
Anty-polio typ III (95% CI)		N=33 3246,69 (2360,38; 4465,80)	N=22 3228,47 (1886,86; 1468,93)	bd <sup>2</sup>	bd	
Anty-krztusiec (95% CI)	Anty-PT	N=45 53,66 (43,64; 65,97)	N=18 60,26 (46,45; 78,17)	bd <sup>2</sup>	bd	
	Anty-FHA	N=45 206,66 (169,16; 252,47)	N=18 215,15 (135,54; 341,51)	bd <sup>2</sup>	bd	
	Anty-PRN	N=45 287,49 (225,20; 367,02)	N=18 221,76 (130,34; 377,32)	125,8 (116,0; 136,5)	bd	
Anty-PRP (95% CI)		N=169 3,09 (2,50; 3,81)	N=100 2,18 (1,45; 2,88)	8,456 (7,283; 9,819)	2,86 (1,77; 4,63)	2,81 (1,66; 4,84)

<sup>1</sup>Przedstawiono wyniki odpowiednio dla grup szczepionych w ramach szczepienia uzupełniającego DTPa-IPV/Hib lub DTPa-IPV+Hib. <sup>2</sup>Uzyskane w badaniu wyniki nie zostały jeszcze zamieszczone na stronie [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov).

#### 7.4.2.2. GMC/GMT po podaniu szczepienia uzupełniającego

Poniżej zestawiono w formie tabeli wartości GMC/GMT dostępne w badaniu *Dagan 2001*. W celach porównawczych w tabeli przedstawiono również wartości ww. wielkości oznaczone przed podaniem szczepienia uzupełniającego.

**Tabela 52.**  
**GMC/GMT (średnia geometryczna stężenia przeciwciał/średnia geometryczna miana przeciwciał) przed i po podaniu dawki uzupełniającej DTPa- IPV/Hib (*Dagan 2001*)**

Badanie		GMC/GMT (95%CI)
		Anty-PRP
<i>Dagan 2001</i> <sup>1</sup> N=36	przed	0,59 (0,37; 0,94)
	po	21,09 (13,5; 32,94)

<sup>1</sup>Wyniki przedstawiono jedynie dla dzieci szczepionych w ramach szczepienia uzupełniającego szczepionką DTPa-IPV/Hib

## 7.5. Bezpieczeństwo

Autorzy badania *Dagan 2001* nie przedstawili informacji dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

### 7.5.1. Definicje punktów końcowych

W tabeli poniżej zestawiono przedstawione w badaniach włączonych do analizy definicje odczynów poszczepiennych w 3. stopniu nasilenia, uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa ocenianej interwencji. Autorzy badania *NCT01309646* nie przedstawili ww. definicji.

**Tabela 53.**  
**Przedstawione w badaniach definicje odczynów poszczepiennych w 3. stopniu nasilenia (*Dagan 2000, Phua 2005*)**

Parametr	Definicja	<i>Dagan 2000</i>	<i>Phua 2005</i>
Zaczerwienienie oraz obrzęk	zaczerwienienie o rzeczywistej średnicy > 20 mm w miejscu iniekcji z towarzyszącym obrzękiem	+	-
Gorączka	temperatura ciała > 39,5°C	+	+ <sup>1</sup>
Ból	placz w momencie poruszania kończyną/ samoistny ból	+	-
Wymioty	≥3 epizody/dobę	-	+ <sup>1</sup>
Biegunka	≥6 stolców o luźnej konsystencji	-	+ <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zdefiniowano w badaniu jako „severe”.

W badaniu *Dagan 2000* pozostałe odczyny poszczepienne (utrata apetytu, biegunka, wymioty, senność) w 3. stopniu nasilenia zdefiniowano jako uniemożliwiające normalną aktywność dziecka. Autorzy badania *Dagan 2001* nie przedstawili wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji.

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące zakresów czasowych, w których rejestrowane były spodziewane i niespodziewane odczyny poszczepienne.

**Tabela 54.**  
**Zakresy czasowe, w których rejestrowano poszczególne odczyny poszczepienne (*Dagan 2000; NCT01309646, Phua 2005*)**

Badanie	Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne
<b>DTPa -IPV/Hib- szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające</b>			
<i>Dagan 2000</i>	• do 4 dni po szczepieniu	• bd	• bd
<i>NCT01309646</i>	• do 4 dni po szczepieniu (dzień iniekcji i 3 kolejne dni)	• od dnia iniekcji do 30 dni po iniekcji	• przez cały okres trwania badania (ok. 5,5 msc)

Badanie	Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne
<b>Phua 2005</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 15 dni po szczepieniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 43 dni (0-42) po szczepieniu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przez cały okres trwania badania,</li> </ul>

<sup>1</sup>Autorzy badania podają, iż niespodziewane odczyny poszczepienne były rejestrowane, jednak w publikacji brak wyników.

### 7.5.2. Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne

Odsetki dzieci, u których odnotowano wystąpienie ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych nie przekraczały 15%. Szczegółowe informacje dotyczące rejestrowanych w trakcie badań ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 55.**  
**Liczy i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepionki w ramach szczepienia pierwotnego (Dagan 2000, NCT0130964, Phua 2005)**

Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne	Dagan 2000**	NCT01309646 N=224	Phua 2005		
			Grupa II N=510	Grupa III N=648	Grupa IV N=653
<b>Ogółem, n (%)</b>	9	25 (11,2)*	32 (6,3)*	54 (8,3)*	58 (8,9)*
<b>Związane ze szczepionką, n (%)</b>	0	bd	bd		
<b>Zgony, n (%)</b>	bd	bd	0 (0)	1 (0,15)*	2 (0,31)*
<b>Liczba zdarzeń</b>	9	bd	bd		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych, \*\*Brak danych dotyczących łącznej liczby dzieci dla których oceniano wystąpienie ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w badaniu *Phua 2005* zarejestrowane zgony nastąpiły w wyniku: 1) przewlekłej białaczki mielomonocytovej, 2) krwotoku podpajęczynówkowego wywołanego urazem, 3) niewydolności krążeniowo-oddechowej na skutek ostrej infekcji wirusowej. Nie stwierdzono związku pomiędzy zarejestrowanymi zgonami a podawanymi w badaniu szczepionkami.

### 7.5.3. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W tabelach poniżej przedstawiono informacje dotyczące spodziewanych miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych raportowanych po podaniu poszczególnych dawek szczepionki DTPa-IPV/Hib oraz szczepionek koadministrowanych (jeśli brak podziału wyników na poszczególne rodzaje szczepionek). Autorzy badania *Phua 2005* nie przedstawili danych dotyczących miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych.

**Tabela 56.**  
**Odsetki zgłoszeń dotyczących miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych po szczepieniu pierwotnym ogółem, z użyciem szczepionki DTPa-IPV/Hib i szczepionek koadministrowanych (*Dagan 2000*)**

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Dagan 2000</i> <sup>1</sup>	
Ból, %	ogółem	17,3	14,7
	3. stopnia	1,1	1,0
Zaczerwienienie,%	ogółem	8,9	14,1
	3. stopnia	0,3	1,2
Obrzęk, %	ogółem	10,5	12,8
	3. stopnia	0,5	0,7

<sup>1</sup>Brak informacji dotyczącej łącznej liczby zgłoszeń po przyjęciu szczepionki *Infanrix-IPV/Hib* w ramach szczepienia pierwotnego. Podano jedynie łączną liczbę zgłoszeń dot. obu podanych szczepionek.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące liczb i odsetków dzieci, u których wystąpiły miejscowe NOP po podaniu szczepienia pierwotnego.

**Tabela 57.**  
**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib w ramach szczepienia pierwotnego (*NCT01309646*)**

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne		<i>NCT01309646</i> N = 224
Ból, n (%)	ogółem	143 (63,8)*
	3. stopnia	bd
Zaczerwienienie/rumień, n (%)	ogółem	177 (79,0)*
	3. stopnia	bd
Obrzęk, n (%)	ogółem	130 (58,0)
	3. stopnia	bd

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

#### 7.5.4. Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne

Poniższa tabela prezentuje dostępne dane dotyczące uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych raportowanych w badaniach włączonych do analizy. Założono, iż autorzy badania *Dagan 2000* przedstawili dane jedynie dla fazy szczepienia pierwotnego (wg podpisu pod diagramem z danymi). Autorzy badania *Phua 2005* przedstawili dane dotyczące uogólnionych odczynów poszczepiennych rejestrowanych w okresie do 15 dni po szczepieniu w podziale na poszczególne dawki szczepionek: przeciwko rotawirusom i DTPa-IPV/Hib, które podawane były jednocześnie. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 58.**

**Liczy i odsetki dzieci, u których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne w rozróżnieniu na poszczególne dawki szczepionek DTPa-IPV/Hib+HRV (Phua 2005)**

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne			Phua 2005		
			Grupa I N <sub>I</sub> =510, N <sub>II</sub> =501	Grupa II N <sub>I</sub> =648, N <sub>II</sub> =639	Grupa III N <sub>I</sub> =653, N <sub>II</sub> =639
Gorączka, n (%)	I dawka	ogółem	30 (5,9)*	28 (4,3)*	25 (3,8)*
		3. stopnia <sup>1</sup>	0 (0)	1 (0,15)*	1 (0,15)*
	II dawka	ogółem	32 (6,4)*	32 (5,0)*	27 (4,2)*
		3. stopnia <sup>1</sup>	0 (0)	1 (0,16)*	0 (0)
Wymioty, n (%)	I dawka	ogółem	5 (0,98)*	5 (0,80)*	7 (1,1)*
		3. stopnia <sup>1</sup>	1 (0,2)*	2 (0,31)*	1 (0,15)*
	II dawka	ogółem	4 (0,8)*	5 (0,78)*	4 (0,63)*
		3. stopnia <sup>1</sup>	1 (0,2)*	1 (0,15)*	0 (0)
Biegunka, n (%)	I dawka	ogółem	1 (0,2)*	1 (0,15)*	3 (0,46)*
		3. stopnia <sup>1</sup>	0 (0)	1 (0,15)*	1 (0,15)*
	II dawka	ogółem	2 (0,4)*	1 (0,15)*	2 (0,31)*
		3. stopnia <sup>1</sup>	0 (0)	0 (0)	1 (0,16)*

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.<sup>1</sup>W badaniu określono jako ciężkie.

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne oceniane po zakończeniu szczepienia pierwotnego w ramach pozostałych badań zestawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 59.**

**Odsetki zgłoszeń dotyczących uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem, po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib oraz szczepionek koadministrowanych jako szczepienia pierwotnego (Dagan 2000)**

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		Dagan 2000 <sup>1</sup>	
		Grupa A	Grupa B
Gorączka, n (%)	ogółem	16,3	20,3
	3. stopnia	1,8	1,4
Utrata apetytu <sup>2</sup> , n (%)	ogółem	18,6	19,6
	3. stopnia	2,6	1,0
Płacz, n (%)	ogółem	28,3	28,6
	3. stopnia	2,6	2,4

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.<sup>1</sup>Dane przedstawiono jako odsetki wszystkich zgłoszeń niepożądanych odczynów poszczepiennych.<sup>2</sup>W badaniu Dagan 2000 określono jako „anoreksja”.



**Tabela 60.**

Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib w ramach szczepienia pierwotnego (NCT01309646)

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		NCT01309646 N=224
Gorączka, n (%)	ogółem	83 (37,1)*
	3. stopnia	bd
Drażliwość, n (%)	ogółem	181 (80,8)*
	3. stopnia	bd
Utrata apetytu, n (%)	ogółem	120 (53,6)*
	3. stopnia	bd
Senność, n (%)	ogółem	153 (68,3)*
	3. stopnia	bd

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

### 7.5.5. Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące niespodziewanych odczynów poszczepiennych rejestrowanych po podaniu szczepienia pierwotnego.

**Tabela 61.**

Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepionek w ramach szczepienia pierwotnego (Dagan 2000, NCT01309646)

Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Dagan 2000	NCT01309646 N=224
Ogółem, n (%)	150 <sup>1</sup>	131 (58,5)*
Liczba zdarzeń	265 <sup>1</sup>	bd

<sup>1</sup>Dotyczy całej populacji dzieci uwzględnionych w badaniu. \*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

## 8. ANALIZA IMMUNOGENNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA STOSOWANIA SZCZEPIONKI INFANRIX HEXA® W PORÓWNANIU Z INFANRIX®-IPV/HIB W KOADMINISTRACJI ZE SZCZEPIONKĄ PRZECIWKO WZW TYPU B U DZIECI DO 36 MIESIĄCA ŻYCIA

### 8.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych

W wyniku przeprowadzonego systematycznego wyszukiwania odnaleziono 3 (Arístegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004) pierwotne, randomizowane badania kliniczne (podtyp IIA), w których bezpośrednio porównywano immunogenność oraz bezpieczeństwo podawania szczepionki sześciowalentnej DTPa-HBV-IV/Hib z pięciowalentną DTPa-IPV/Hib podawaną w koadministracji z monowalentną szczepionką przeciw WZW typu B. W publikacjach Heininger 2007 oraz Saenger 2005 przedstawiono immunogenność szczepienia uzupełniającego porównywanych szczepionek w populacji dzieci, które szczepienia pierwotne otrzymały w ramach badania Zepp 2004.

**Tabela 62.**  
**Charakterystyka badań Arístegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004**

Badanie		Arístegui 2003 (II A)	Cheng 2004 (II A)	Zepp 2004 (II A)
Ocena w skali Jadad		2	1	2
Liczba ośrodków		9, Hiszpania	1, Singapur	21, Niemcy
Metodyka	typ badania	wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne, fazy IIIb	jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (badanie A i B)
	randomizacja	brak opisu zastosowanej metody randomizacji	brak opisu zastosowanej metody randomizacji	brak opisu zastosowanej metody randomizacji, randomizacja w proporcji 3:1
	zaślepienie	brak, <i>open-label</i>	brak, <i>open-label</i>	brak, <i>open-label</i>
	hipoteza badawcza	nie podano	nie podano	badanie typu <i>non-inferiority</i> – szczepionka sześciowalentna nie gorsza w ocenie bezpieczeństwa w porównaniu do szczepionek kontrolnych
Oceniane w badaniu punkty końcowe		*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie,	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie,	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, HBs i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT)  *bezpieczeństwo: miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny

Badanie	<i>Arístegui 2003 (II A)</i>	<i>Cheng 2004 (II A)</i>	<i>Zepp 2004 (II A)</i>
	GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne miejscowe i uogólnione – liczba zdarzeń, niespodziewane odczyny, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne	GMC/GMT) *bezpieczeństwo: miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne	poszczepienne, inne NOP
<b>Utrata dzieci z badania</b>	nie otrzymanie trzeciej dawki szczepienia (n=1) szczepienie zabronione przez protokół badania (n=3) nieprawidłowości w procesie randomizacji (n=2)	bd	szczepienie zabronione przez protokół badania (n=2) nieprawidłowości w procesie randomizacji (n=27) brak danych dotyczących bezpieczeństwa (n=25) niezgodności z kryteriami włączenia/wykluczenia dzieci z badania (n=22) otrzymanie leków zabronionych przez protokół badania (n=1) nie stosowanie się do kalendarza szczepień (n=22) nie stosowanie się do kalendarza pobierania krwi do badań (n=32) brak wyników serologicznych (n=4)
<b>Źródła finansowania</b>	<i>SmithKline Beecham SA, Madryt, Hiszpania</i>	<i>GlaxoSmithKline Biologicals</i>	<i>GSK Biologicals, Rixensart, Belgia</i>
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Arístegui 2003</i>	<i>Cheng 2004</i>	<i>Zepp 2004; Heininger 2007; Saenger 2005</i>
<b>Komentarz</b>	-	-	<i>Zepp 2004</i> - szczepienie pierwotne DTPa-HBV-IPV/Hib vs DTPa-IPV/Hib+HBV, dwa badania RCT (A i B) <i>Heininger 2007</i> - szczepienie uzupełniające DTPa-HBV-IPV/Hib w 12-18 msc życia dzieci z badania A; analiza seroprotekcji u dzieci w 3,5-4 lata po szczepieniu uzupełniającym dotyczy dzieci analizowanych w badaniu <i>Zepp 2004</i> oraz <i>Saenger 2005</i> <i>Saenger 2005</i> - szczepienia uzupełniające DTPa-HBV-IPV/Hib, DTPa-IPV/Hib z doszczepianiem HBV w 12-18 msc życia dzieci z badania B oraz badanie postmarketingowe szczepionki sześciowalentnej w porównaniu z pięciowalentną

Celem badania *Aristegui 2003* było porównanie częstości występowania miejscowych odczynów poszczepiennych po trzech dawkach porównywanych szczepionek, a także porównanie częstości występowania uogólnionych odczynów poszczepiennych oraz ocena immunogenności szczepionek w subpopulacji dzieci (pierwsze 30 dzieci w każdej z analizowanych grup). Badanie *Cheng 2004* miało na celu ocenę immunogenności i bezpieczeństwa porównywanych szczepionek populacji dzieci które otrzymały szczepienie przeciw WZW typu B przy urodzeniu. Badania opisane w publikacji *Zepp 2004* zaprojektowano aby porównać bezpieczeństwo porównywanych szczepionek oraz immunogenność zastosowanej szczepionki sześciowalentnej.

## 8.2. Charakterystyka wyjściowa populacji

Przed rozpoczęciem badań klinicznych, od rodziców lub opiekunów dzieci, uzyskano pisemną zgodę na ich przeprowadzenie.

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono kryteria włączenia/wykluczenia dzieci z badania.

**Tabela 63.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badania (*Aristegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004*)**

Badanie	<i>Aristegui 2003 (II A)</i>	<i>Cheng 2004 (II A)</i>	<i>Zepp 2004 (II A)</i>
<b>Kryteria włączenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ zdrowe dzieci w wieku 8–12 tygodni;</li> <li>➤ dzieci wcześniej nie szczepione, które nie chorowały na błonicę, tężec, krztusiec, WZW typu B, <i>poliomyelitis</i> oraz zakażenia wywołane <i>Haemophilus influenzae</i> typ b;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ zdrowe dzieci urodzone przez matki HBsAg (-);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ dzieci w wieku 8–16 tygodni;</li> <li>➤ do badań oceniających szczepienie uzupełniające włączone zostały dzieci w wieku 12–18 miesięcy, które otrzymały trzy dawki porównywanych szczepionek w 3, 4, 5 msc życia.</li> </ul>
<b>Kryteria wykluczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ udział w innym badaniu klinicznym;</li> <li>➤ większa wada wrodzona i ciężka choroba przewlekła;</li> <li>➤ choroba neurologiczna lub napady padaczkowe stwierdzona w wywiadzie;</li> <li>➤ zdiagnozowana lub spodziewana dysfunkcja układu immunologicznego;</li> <li>➤ dzieci urodzone przez matki HIV(+) i/lub HBsAg (+);</li> <li>➤ ostra choroba lub gorączka <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> (temperatura mierzona w odbyciu);</li> <li>➤ alergia na którykolwiek ze składników szczepionki <i>Infanrix hexa</i>;</li> <li>➤ dzieci, które poddano terapii immunosupresyjnej; terapii immunoglobulinami lub którym przetaczano składniki krwi w okresie 2 miesięcy przed lub podczas terapii;</li> <li>➤ otrzymanie innej szczepionki, leku lub szczepionki eksperymentalnej w okresie 30 dni przed rozpoczęciem</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ alergia lub reakcja, która mogłaby zostać nasiloną przez szczepionkę stwierdzona w wywiadzie;</li> <li>➤ stosowanie immunoglobulin i/lub składników krwi;</li> <li>➤ choroba neurologiczna lub napady padaczkowe stwierdzona w wywiadzie;</li> <li>➤ równoczesne z badaniem przyjmowanie innej szczepionki.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ bd</li> <li>➤ z badań w których dzieci otrzymywały szczepienie uzupełniające (<i>Heininger 2007, Saenger 2005</i>) wykluczono dzieci, u których wystąpiły po szczepieniu pierwotnym:</li> <li>➤ ostra choroba centralnego układu nerwowego;</li> <li>➤ nadwrażliwość;</li> <li>➤ gorączka <math>\geq 40,5^{\circ}\text{C}</math> (mierzona w odbyciu);</li> <li>➤ epizody hipotonii, hyporeaktywności;</li> <li>➤ niepohamowany płacz przez 3 godziny (w ciągu</li> </ul>

	albo podczas trwania badania.
	48 godzin po szczepieniu).

Szczegółową charakterystykę wyjściową dzieci włączonych do analizy przedstawiono w tabeli zamieszczonej poniżej.

**Tabela 64.**  
**Charakterystyka wyjściowa dzieci włączonych do analizy**

Parametr	<i>Arístegui 2003 (II A)</i>	<i>Cheng 2004 (II A)</i>	<i>Zepp 2004 (II A)</i>
<b>Liczebność populacji ogółem, N</b>	<b>241:</b> 123 (DTPa-HBV-IPV/Hib) 118 (DTPa-IPV/Hib+HBV)	<b>150:</b> 75 (DTPa-HBV-IPV/Hib) 75 (DTPa-IPV/Hib+HBV)	<b>2883</b> Badanie A: 562 (DTPa-HBV-IPV/Hib) 188 (DTPa-IPV/Hib+HBV) Badanie B: 1601 (DTPa-HBV-IPV/Hib) 532 (DTPa-IPV/Hib+HBV)
<b>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie immunogenności, N</b>	<b>71:</b> 40 (DTPa-HBV-IPV/Hib) 31 (DTPa-IPV/Hib+HBV)	-	<b>474</b> Badanie A: 474 (DTPa-HBV-IPV/Hib)
<b>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie bezpieczeństwa, N</b>	<b>235:</b> 120 (DTPa-HBV-IPV/Hib) 115 (DTPa-IPV/Hib+HBV)	-	<b>2829</b> Badanie A: 555 (DTPa-HBV-IPV/Hib) 186 (DTPa-IPV/Hib+HBV) Badanie B: 1566 (DTPa-HBV-IPV/Hib) 522 (DTPa-IPV/Hib+HBV)
<b>Wiek, średnia w tygodniach (SD)</b>	8,7 (0,8) zakres: 8-11	bd	średnia: 11,8 (3,0)
<b>Dziewczynki, n (%)</b>	105 (44%)*	60 (40%)*	1392 (48,2%)*
<b>Chłopcy, n (%)</b>	136 (56%)*	90 (60%)*	1491 (51,7%)*

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

We wszystkich badaniach zamieszczono informację, iż charakterystyki wyjściowe dzieci uczestniczących w badaniu nie różniły się pomiędzy analizowanymi grupami.

### 8.3. Charakterystyka interwencji

W analizowanych próbach klinicznych włączone do badania dzieci w sposób losowy przydzielono do jednej z dwóch grup. Pierwsza z nich otrzymywała sześciokładnikową szczepionkę: DTPa-HBV-IPV/Hib, druga zaś pięciokładnikową DTPa-IPV/Hib podawaną w koadministracji z monowalentną szczepionką przeciwko WZW typu B. Uwzględnione w opisywanych badaniach szczepionki zostały wyprodukowane przez firmę *GlaxoSmithKline Biologicals (Arístegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004)*.

W tabeli poniżej przedstawiono skład zastosowanych szczepionek.

**Tabela 65.**  
 Skład szczepionek zastosowanych w analizowanych badaniach (*Aristegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004*)

Substancja czynna		Ilość antygeny	DTPa-HBV-IPV/Hib	DTPa-IPV/Hib	HBV
Toksoid błoniczy		≥30 IU (25Lf)	+	+	-
Toksoid tężcowy		≥40 IU (10 Lf)	+	+	-
Antygeny Bordetella pertussis:	Toksoid krztuścowy	25 µg	+	+	-
	Hemaglutynina włóknienkowa	25 µg	+	+	-
	Pertaktyna	8 µg	+	+	-
Antygen powierzchniowy Hepatitis B (produkt rekombinacji)		10 µg	+	-	+
Poliowirus (inaktywowany)	typ 1 (Mahoney)	40 DU	+	+	-
	typ 2 (MEF-1)	8 DU	+	+	-
	typ 3 (Saukett)	32 DU	+	+	-
Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu) związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym		10 µg 20-40 µg	+	+	-

W tabeli zamieszczonej poniżej przedstawiono szczegółowy opis interwencji.

**Tabela 66.**  
 Charakterystyka interwencji (*Aristegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania szczepionki	Długość okresu obserwacji
<i>Aristegui 2003</i>	• DTPa-HBV-IPV/Hib ( <i>Infanrix hexa®</i> )	szczepienie pierwotne w 2, 4 i 6 miesiącu życia	domięśniowa iniekcja podawana w przednio-boczną część lewego uda	30 dni po podaniu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego
	• DTPa-IPV/Hib ( <i>Infanrix®-IPV+Hib</i> )	w 2, 4 i 6 miesiącu życia	domięśniowa iniekcja podawana w przednio-boczną część lewego uda	
	• HBV ( <i>Egerix-B</i> )		podawano w przednio-boczną część prawego uda	
<i>Cheng 2004</i>	• DTPa-HBV-IPV/Hib	DTPa-HBV-IPV/Hib w 1½, 3 i 5 miesiącu życia.	domięśniowa iniekcja podawana w przednio-boczną stronę lewego uda dzieciom	30 dni po podaniu trzeciej dawki szczepienia pierwotnego
		Jedna dawka monowalentnej szczepionki HBV po urodzeniu	w przednio-boczną część prawego uda	
	• DTPa-IPV/Hib • HBV	DTP-IPV/Hib w 1½, 3 i 5 miesiącu życia	domięśniowa iniekcja podawana w przednio-boczną stronę lewego uda	
		Jedna dawka monowalentnej szczepionki HBV po	iniekcja w przednio-boczną część prawego uda	

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podawania szczepionki	Długość okresu obserwacji
		urodzeniu HBV w 1 i 5 miesiącu życia		
<b>Zepp 2004</b>	• <b>DTPa-HBV-IPV/Hib</b>	w 3, 4 i 5 miesiącu życia	domięśniowa iniekcja podawana w przednio-boczną część uda	3,5-4 lat po szczepieniu uzupełniającym
	• <b>DTPa-IPV/Hib</b> ( <i>Infanrix®-IPV/Hib</i> )	w 3, 4 i 5 miesiącu życia	domięśniowa iniekcja podawana w przednio-boczną część uda	
	• <b>HBV</b> ( <i>Engerix-B</i> )	w 3 i 5 miesiącu życia	domięśniowa iniekcja podawana w przednio-boczną część drugiego uda	

W badaniu *Aristegui 2003* oceniano immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki pięciowalentnej (DTPa-IPV-Hib) w koadministracji ze szczepionką monowalentną (HBV) w porównaniu z sześciowalentną (DTPa-HBV-IPV/Hib) zgodnie z przyjętym w schemacie PICO dawkowaniem. W badaniu *Zepp 2004* podawano trzy dawki szczepionek: sześciowalentnej oraz pięciowalentnej, a jedynie dwie dawki szczepionki HBV. Natomiast dzieci biorące udział w badaniu *Cheng 2004* otrzymywały pierwszą dawkę szczepionki przeciwko WZW typu B zaraz po urodzeniu, pozostałe dawki podawano w 1 i 5 miesiącu życia. Ze względu na konieczność przedstawienia pełnego obrazu immunogenności i bezpieczeństwa porównywanych szczepionek autorzy niniejszego opracowania zdecydowali o włączeniu ww. badań do analizy pomimo rozbieżności w sposobie dawkowania. Powyższy schemat podawania szczepienia jest zgodny z polskim PSO.

Autorzy analizowanych badań nie przeprowadzili analizy statystycznej, wyniki zostały przedstawione jedynie w sposób opisowy (za wyjątkiem badania *Zepp 2004* w ocenie bezpieczeństwa). Autorzy niniejszego dokumentu zdecydowali o przeprowadzeniu statystycznej analizy wyników w zakresie seroprotekcji oraz bezpieczeństwa. Rozbieżności w sposobie dawkowania, różnic w łącznej liczbie przyjętych dawek, sposób przedstawienia wyników, oraz okres po którym oceniano analizowane punkty końcowe uniemożliwił przeprowadzenie agregacji danych z ww badań w postaci metaanalizy.

## 8.4. Immunogenność

We włączonych do analizy badaniach oceny immunogenności zastosowanych szczepionek dokonano w oparciu o następujące punkty końcowe: wskaźnik seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie oraz średnie geometryczne miana/stężenia przeciwciał (ang. *geometric mean titer/concentration, GMT/GMC*). Materiał badawczy stanowiły próbki krwi szczepionych dzieci pobierane przed podaniem pierwszej oraz miesiąc po podaniu ostatniej dawki, które następnie poddano analizie serologicznej pod kątem obecności przeciwciał. Zastosowano maskowanie w odniesieniu do analityków wykonujących ocenę serologiczną próbek krwi.

W tabeli poniżej przedstawiono progowe wartości przeciwciał zapewniające seroprotekcję/odpowiedź na szczepienie wraz z podaniem metody oceny.

**Tabela 67.**  
**Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/odpowiedź na szczepienie (Aristegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004)**

Metoda oceny	Rodzaj przeciwciał		Poziom przeciwciał	Status serologiczny
ELISA	Anty-błonica		≥ 0,1 IU/ml	seroprotekcja
ELISA	Anty-tężec		≥ 0,1 IU/ml	seroprotekcja
ELISA	Anty-krztusiec	Anty - PT	≥ 5 EL.U/ml	odpowiedź na szczepienie
		Anty - FHA	≥ 5 EL.U/ml	odpowiedź na szczepienie
		Anty - PRN	≥ 5 EL.U/ml	odpowiedź na szczepienie
ELISA	Anty-PRP		≥ 0,15 µg/ml (ochrona krótkoterminowa) ≥ 1 µg/ml (ochrona długoterminowa)	seroprotekcja
AUSAB®EIA <sup>1</sup> /ELISA <sup>2</sup>	Anty-HBs		≥ 10 mIU/ml	seroprotekcja
Test mikro-neutralizacji	Anty-polio	typ I	rozcieńczenie ≥ 1 : 8	seroprotekcja
Test mikro-neutralizacji	Anty-polio	typ II	rozcieńczenie ≥ 1 : 8	seroprotekcja
Test mikro-neutralizacji	Anty-polio	typ III	rozcieńczenie ≥ 1 : 8	seroprotekcja

ELISA – test immunoenzymatyczny (*enzyme-linked immunosorbent assay*);

AUSAB®EIA – komercyjnie dostępny test służący do pomiaru miana przeciwciał anty-HBs

<sup>1</sup>W badaniu *Aristegui 2003*

<sup>2</sup>W badaniach *Cheng 2004, Zepp 2004*

W przypadku przeciwciał skierowanych przeciwko poliovirusowi granicę stężenia definiowano jako miano 1:8 (granica rozcieńczenia 1:8; seropozytywność: miano przeciwciał ≥ 8 - wielkość rozcieńczenia).

Odpowiedź na szczepienie w odniesieniu do szczepionki przeciw krztuścowi definiowano jako obecność przeciwciał powyżej poziomu 5 EL.U/ml u dzieci początkowo seronegatywnych lub utrzymanie przynajmniej poziomu sprzed szczepienia u dzieci początkowo seropozytywnych (*Aristegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004*).

#### 8.4.1. Seroprotekcja

W tabeli poniżej przedstawiono porównanie wskaźnika seroprotekcji oraz odpowiedzi poszczepiennej po podaniu trzeciej dawki badanych szczepionek (*Aristegui 2003*).



**Tabela 68.**  
**Wskaźniki seroprotekcji i odpowiedź poszczepienna oceniana 1 msc po trzeciej dawce szczepienia pierwotnego (Arístegui 2003)**

Rodzaj przeciwciał		Grupa DTPa-HBV-IPV/Hib				Grupa DTPa-IPV/Hib + HBV				OR (95%CI)
		N	n	% SP	(95%CI)	N	n	% SP	(95%CI)	
Anty-błonica (≥0,1 IU/ml)		40	40	100	(91,2; 100)	31	31	100	(88,8; 100)	-
Anty-tężec (≥0,1 IU/ml)		40	40	100	(91,2; 100)	31	31	100	(88,8; 100)	-
Anty-polio	typ 1 (≥1:8)	34	34	100	(89,7; 100)	29	29	100	(88,1; 100)	-
	typ 2 (≥1:8)	32	31	96,9	(83,8; 99,9)	27	27	100	(87,2; 100)	0,16 (0,00; 8,01)*
	typ 3 (≥1:8)	32	32	100	(89,1; 100)	28	28	100	(87,7; 100)	-
Anty-HBs (≥10 mIU/ml)		40	39	97,5	(86,8; 99,9)	31	31	100	(88,8; 100)	0,17 (0,00; 8,82)*
Anty-PRP	Anty-PRP (≥0,15 µg/ml)	40	40	100	(91,2; 100)	31	31	100	(88,8; 100)	-
	Anty-PRP (≥1,0 µg/ml)	40	34	85	(70,2; 94,3)	31	29	93,5	(78,6; 99,2)	0,39 (0,04; 2,44)
Rodzaj przeciwciał		N	n	% VR	(95%CI)	N	n	% VR	(95%CI)	OR (95%CI)
Anty-krztusiec	Anty-PT	40	40	100	(91,2; 100)	31	28	90,3	(74,2; 98)	10,57 (1,04; 106,97)*
	Anty-FHA	40	40	100	(91,2; 100)	31	30	96,8	(83,3; 99,9)	9,88 (0,19; 513,95)*
	Anty-PRN	40	39	97,5	(86,8; 99,9)	31	30	96,8	(83,3; 99,9)	1,30 (0,08; 21,67)*

N - liczba dzieci, dla których dostępny był wynik; SP - współczynnik seroprotekcji; VR - współczynnik odpowiedzi na szczepienie. \*Obliczono metodą Peto.

Z danych zamieszczonych w tabeli powyżej wynika, że po podaniu trzeciej dawki szczepionki *Infanrix hexa®* oraz *DTPa-IPV/Hib* w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B, wszystkie dzieci charakteryzowały się 100% seroprotekcją w odniesieniu do błonicy, tężca, Hib ( $\geq 0,15 \mu\text{g/ml}$ ) oraz poliovirusa typ I i III. Dodatkowo, w grupie dzieci szczepionych *DTPa-HBV-IPV/Hib* odpowiedź na szczepienie obserwowano u wszystkich dzieci dla PT i FHA, przy odsetku odpowiedzi wynoszącym 90,3 – 96,8% dla dzieci szczepionych szczepionkami koadministrowanymi.

Obliczony metodą Peto iloraz szans dla odpowiedzi na szczepienie w zakresie antygeny PT krztuśca w grupie *DTPa-HBV-IPV/Hib* wynosi 10,57 (95%CI: 1,04; 106,97). Zgodnie z założeniami metodyki niniejszej analizy przeprowadzono również obliczenia z zastosowaniem metody M-H\*, a obliczony w ten sposób iloraz szans wynosił 9,95 (0,55;  $\infty$ ).

Rozbieżność obu wyników odnośnie istotności statystycznej nie pozwala na jednoznaczne wnioskowanie. Autorzy niniejszego przeglądu przyjęli konserwatywne podejście o braku statystycznie istotnej różnicy pomiędzy grupami w odsetkach odpowiedzi na szczepienie w zakresie antygeny PT krztuśca. Należy również podkreślić, iż autorzy badania *Arístegui 2003* nie przeprowadzili analizy porównawczej wyników dotyczących immunogenności m.in. ze względu na niską liczebność grup.

Zatem w badaniu *Arístegui 2003* nie uzyskano statystycznie istotnej różnicy w szansie wystąpienia seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie po zastosowaniu szczepienia pierwotnego w odniesieniu do żadnego z analizowanych komponentów szczepionek.

W poniższej tabeli zamieszczono wyniki dotyczące wskaźnika seroprotekcji/seropozytywności u dzieci, które otrzymały szczepienie analizowanymi szczepionkami w badaniu *Cheng 2004*. Ze względu na sposób przedstawienia wyników w publikacji (brak liczby dzieci dla których dostępne były wyniki dotyczące seroprotekcji), autorzy niniejszego opracowania nie obliczali parametrów EBM dla analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 69.**

**Wartość seroprotekcji i seropozytywności przed rozpoczęciem szczepień oraz 1 miesiąc po 2 i 3 dawce szczepień (Cheng 2004)**

Rodzaj przeciwciał		DTPa-IPV/Hib+HBV (N=65); % (95%)			DTPa-HBV-IPV/Hib+HBV (N=65); % (95%)		
		przed szczepieniem	3 msc życia (1 msc po 2 dawkach szczepienia)	6 msc życia (1 msc po 3 dawkach szczepienia)	przed szczepieniem	3 msc życia (1 msc po 2 dawkach szczepienia)	6 msc życia (1 msc po 3 dawkach szczepienia)
Anty-HBs		30,8 (19,9; 43,4)	73,4 (60,9; 73,7)	<b>100,0</b> <b>(94,4; 100,0)</b>	29,2 (18,6; 41,8)	73,8 (61,5; 84,0)	<b>100,0</b> <b>(94,4; 100,0)</b>
Anty-błonica		70,8 (58,2; 81,4)	48,4 (35,8; 61,3)	<b>100,0</b> <b>(94,4; 100,0)</b>	58,5 (45,6; 70,6)	38,5 (26,7; 51,4)	<b>100,0</b> <b>(94,4; 100,0)</b>
Anty-tężec		81,5 (70,0; 90,1)	87,5 (76,8; 94,4)	<b>100,0</b> <b>(94,4; 100,0)</b>	89,2 (79,1; 95,6)	81,5 (70,0; 90,1)	<b>100,0</b> <b>(94,4; 100,0)</b>
Anty-polio	typ 1	bd	bd	<b>100,0</b> <b>(94,1; 100,0)</b>	bd	bd	<b>98,4</b> <b>(91,5; 100,0)</b>
	typ 2	bd	bd	<b>100,0</b> <b>(93,8; 100,0)</b>	bd	bd	<b>100,0</b> <b>(94,2; 100,0)</b>
	typ 3	bd	bd	<b>100,0</b> <b>(94,4; 100,0)</b>	bd	bd	<b>100,0</b> <b>(92,6; 100,0)</b>
Anty-krztusiec	Anty-PT	47,7 (35,1; 60,5)	85,7 (74,6; 93,3)	<b>100,0</b> <b>(94,0; 100,0)</b>	46,9 (34,3; 59,8)	90,8 (81,0; 96,5)	<b>100,0</b> <b>(94,4; 100,0)</b>
	Anty-FHA	95,4 (87,1; 99,0)	92,2 (82,7; 97,4)	<b>100,0</b> <b>(94,4; 100,0)</b>	93,8 (85,0; 98,3)	96,9 (89,2; 99,6)	<b>100,0</b> <b>(94,4; 100,0)</b>
	Anty-PRN	47,7 (35,1; 60,5)	93,8 (84,8; 98,3)	<b>100,0</b> <b>(94,4; 100,0)</b>	36,9 (25,3; 49,8)	90,8 (81,0; 96,5)	<b>100,0</b> <b>(94,4; 100,0)</b>
Anty-PRP	Anty-PRP ≥0,15 µg/ml	35,4 (23,9; 48,2)	39,1 (27,1; 52,1)	<b>100,0</b> <b>(94,4; 100,0)</b>	43,1 (30,8; 56,0)	47,7 (35,1; 60,5)	<b>100,0</b> <b>(94,4; 100,0)</b>
	Anty-PRP ≥1,0 µg/ml	16,9 (8,8; 28,3)	10,9 (4,5; 21,2)	<b>89,1</b> <b>(78,8; 95,5)</b>	13,8 (6,5; 24,7)	7,7 (2,5; 17,0)	<b>85,9</b> <b>(75,0; 93,4)</b>

Zamieszczone w powyższej tabeli wyniki wskazują, iż po pełnym cyklu szczepienia pierwotnego u wszystkich dzieci uzyskano seroprotekcję lub odpowiedź na szczepienie w odniesieniu do wszystkich analizowanych antygenów.

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki dzieci u których uzyskano seroprotekcję lub odpowiedź na szczepienie 1 msc po pełnym cyklu szczepienia pierwotnego szczepionką sześciowalnetną (*Zepp 2004*).

**Tabela 70.**  
**Wsakźnik seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie 1 msc po 3. dawce szczepionki (*Zepp 2004*)**

Rodzaj przeciwciał		Grupa DTPa-HBV-IPV/Hib		
		N	% SP	(95%CI)
Anty-błonica ( $\geq 0,1$ IU/ml)		471	99,8	(98,8; 100)
Anty-tężec ( $\geq 0,1$ IU/ml)		470	100,0	(99,2; 100)
Anty-HBs ( $\geq 10$ mIU/ml)		472	98,5	(97,0; 99,4)
Anty-polio	typ 1 ( $\geq 1:8$ )	424	99,8	(98,7; 100,0)
	typ 2 ( $\geq 1:8$ )	419	99,0	(97,6; 99,7)
	typ 3 ( $\geq 1:8$ )	416	100,0	(99,1; 100,0)
Anty-PRP	Anty-PRP ( $\geq 0,15$ $\mu$ g/ml)	470	96,0	(93,8; 97,5)
	Anty-PRP ( $\geq 1,0$ $\mu$ g/ml)	470	67,2	(62,8; 71,5)
Rodzaj przeciwciał		N	% VR	(95%CI)
Anty-krztusiec	Anty-PT	457	98,5	(96,9; 99,4)
	Anty-FHA	431	98,8	(97,3; 99,6)
	Anty-PRN	460	97,4	(95,5; 98,6)

Autorzy badania *Zepp 2004* podają informację, iż dobrą humoralną odpowiedź immunologiczną uzyskano dla wszystkich antygenów analizowanych szczepionek.

W poniższej tabeli zamieszczono wskaźniki seroprotekcji uzyskane przez dzieci, które otrzymały trzy dawki szczepionki sześciowalnetnej lub pięciowalnetnej z jednoczesnym doszczepianiem szczepionką przeciw WZW typu B. Analizy seroprotekcji dokonywano w 12-18 miesiącu życia dzieci (7-12 msc po szczepieniu pierwotnym).

**Tabela 71.**  
**Wartość seroprotekcji i odpowiedź na szczepienie oceniana przed szczepieniem uzupełniającym (Zepp 2004, publikacja Heininger 2007)**

Rodzaj przeciwciał		Grupa DTPa-HBV-IPV/Hib przed szczepieniem uzupełniającym			Grupa DTPa-IPV/Hib+HBV przed szczepieniem uzupełniającym			OR (95%CI)
		N	n*	% SP (95%CI)	N	n*	% SP (95%CI)	
Anty-blonica (≥0,1 IU/ml)		304	176	57,9 (52,1; 63,52)	91	44	48,4 (37,7; 59,1)	1,47 (0,89; 2,42)
Anty-tężec (≥0,1 IU/ml)		304	273	89,8 (85,8; 93,0)	90	77	85,6 (76,6; 92,1)	1,49 (0,68; 3,09)
Anty-HBs (≥10 mIU/ml)		304	294	96,7 (94,0; 98,4)	90	80	88,9 (80,5-94,5)	<b>3,68</b> <b>(1,32; 10,18)</b>
Anty-polio	typ 1 (≥1:8)	277	261	94,2 (90,8; 96,7)	78	71	91,0 82,4-96,3	1,61 (0,54; 4,32)
	typ 2 (≥1:8)	271	252	93,0 (89,3; 95,7)	76	71	93,4 85,3-97,8	0,71 (0,21; 1,98)
	typ 3 (≥1:8)	278	274	98,6 (96,4; 99,6)	78	75	96,2 89,2-99,2	2,74 (0,39; 16,52)
Anty-PRP	Anty-PRP (≥0,15 µg/ml)	302	253	83,8 (79,1; 87,7)	89	70	78,7 68,7-86,6	1,40 (0,73; 2,61)
	Anty-PRP (≥1,0 µg/ml)	302	89	29,5 (24,4; 35,0)	89	25	28,1 19,1-38,6	1,07 (0,62; 1,89)
Rodzaj przeciwciał		N	n*	% VR (95%CI)	N	n*	% VR (95%CI)	OR (95%CI)
Anty- krztusiec	Anty-PT	303	228	75,2 (70,0; 80,0)	90	51	56,7 45,8-67,1	<b>2,32</b> <b>(1,37; 3,90)</b>
	Anty-FHA	297	296	99,7 (98,1; 100,0)	88	87	98,9 93,8-100,0	3,40 (0,04; 67,95)
	Anty-PRN	305	269	88,2 (84,0; 91,6)	91	86	94,5 87,6-98,2	0,43 (0,13; 1,16)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych zamieszczonych w powyższej tabeli wynika, iż szansa wystąpienia seroprotekcji 7-12 miesięcy po szczepieniu pierwotnym w odniesieniu do antygenu HBs oraz antygenu PT krztuśca w grupie DTPa-HBV-IPV/Hib (szczepionka sześciowalentna) jest odpowiednio 3,68 oraz 2,32 razy większa w porównaniu z grupą DTPa-IPV/Hib+HBV. Uzyskane wyniki wykazują istotność statystyczną na korzyść szczepionki sześciowalentnej. W ocenie pozostałych punktów końcowych nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi punktami końcowymi.

Dla punktu końcowego - współczynnik seroprotekcji dla antygenów HBs oraz PT obliczono dodatkowe parametry EBM.

**Tabela 72.**  
**Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny immunogenności interwencji – seroprotekcja dla HBs**

Parametr	DTPa-HBV-IPV/Hib vs DTPa-IPV/Hib+HBV
<b>RB (95% CI)</b>	1,09 (1,02; 1,20)
<b>NNT (95% CI)</b>	13 (7;45)

Prawdopodobieństwo wystąpienia seroprotekcji dla antygenu HBs w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę sześciowalentną jest 1,09 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie dzieci otrzymujących szczepionkę pięciowalentną z doszczepianiem przeciwko WZW typu B. Parametr NNT wynosi 13 (95% CI: 7; 45), zatem podając 13 dzieciom szczepionkę sześciowalentną zamiast pięciowalentnej z doszczepianiem monowalentną można się spodziewać jednego dodatkowego przypadku uzyskania seroprotekcji dla antygenu HBs.

Dla seroprotekcji dla antygenu PT krztuśca obliczono dodatkowe parametry EBM.

**Tabela 73.**  
**Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny immunogenności interwencji – seroprotekcja dla antygenu PT krztuśca**

Parametr	DTPa-HBV-IPV/Hib vs DTPa-IPV/Hib+HBV
<b>RB (95% CI)</b>	1,33 (1,12; 1,64)
<b>NNT (95% CI)</b>	6 (4; 14)

Obliczona korzyść względna wynosi 1,33 (95% CI: 1,12; 1,64), co oznacza, że prawdopodobieństwo wystąpienia seroprotekcji w odniesieniu do antygenu PT grupie DTPa-HBV-IPV/Hib jest 1,33 razy większe od analogicznego prawdopodobieństwa w grupie DTPa-IPV/Hib+HBV.

Obliczony parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 14), a zatem podając 6 dzieciom szczepionkę sześciowalentną zamiast pięciowalentnej z doszczepianiem monowalentną można się spodziewać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku uzyskania seroprotekcji dla antygenu PT krztuśca. Wysoka górna wartość przedziału ufności świadczy o braku istotności klinicznej otrzymanego wyniku.

W tabeli poniżej przedstawiono współczynniki seroprotekcji uzyskane przez dzieci, które otrzymały szczepienie pierwotne oraz uzupełniające analizowanymi szczepionkami.

**Tabela 74.**

**Wartość seroprotekcji i odpowiedź na szczepienie oceniana w 1 msc oraz 3,5-4 lata po szczepieniu uzupełniającym (Zepp 2004, publikacja Heininger 2007)**

Rodzaj przeciwciał	Grupa DTPa-HBV-IPV/Hib w 1 msc po szczepieniu uzupełniającym			Grupa DTPa-HBV-IPV/Hib w 3,5-4 lata po szczepieniu uzupełniającym			Grupa DTPa-IPV/Hib+HBV w 3,5-4 lata po szczepieniu uzupełniającym			OR (95% CI)	
	N	n*	% SP (95%CI)	N	n*	% SP (95%CI)	N	n*	% SP (95%CI)		
<b>Anty-blonica (≥0,1 IU/ml)</b>	307	307	100 (98,8-100)	88	66	75,0 (64,6-83,6)	35	24	68,6 (50,7-83,1)	1,38 (0,52; 3,50)	
<b>Anty-tężec (≥0,1 IU/ml)</b>	307	307	100 (98,8-100)	89	68	76,4 (66,2-84,8)	36	29	80,6 (64,0-91,8)	0,78 (0,25; 2,19)	
<b>Anty-HBs (≥10 mIU/ml)</b>	307	303	98,7 (96,7-99,6)	89	81	91,0 (83,1-96,0)	28	26	92,9 (76,5-99,1)	0,78 (0,08; 4,27)	
<b>Anty-polio</b>	<b>typ 1 (≥1:8)</b>	281	281	100 (98,7-100)	89	86	96,6 (90,5-99,3)	33	30	90,9 (75,7-98,1)	2,87 (0,36; 22,36)
	<b>typ 2 (≥1:8)</b>	271	271	100 (98,6-100)	87	80	92,0 (84,1-96,7)	33	31	93,9 (79,8-99,3)	0,74 (0,07; 4,17)
	<b>typ 3 (≥1:8)</b>	279	279	100 (98,7-100)	86	85	98,8 (93,7-100)	33	33	100,0 (89,4-100,0)	0,85 (0; 101,64)^
<b>Anty-PRP</b>	<b>Anty-PRP (≥0,15 µg/ml)</b>	307	305	99,3 (97,7-99,9)	88	87	98,9 (93,9-100)	35	34	97,2 (85,5-99,9)	2,56 (0,03; 203,12)
	<b>Anty-PRP (≥1,0 µg/ml)</b>	307	304	99,0 (97,2-99,8)	88	68	77,5 (67,4-85,7)	35	27	77,8 (60,8-89,9)	1,01 (0,34; 2,75)
Rodzaj przeciwciał	N	n*	% VR (95%CI)	N	n*	% VR (95%CI)	N	n*	% VR (95%CI)	OR (95% CI)	
<b>Anty-krztusiec</b>	<b>Anty-PT</b>	303	296	97,7 (95,3-99,1)	87	30	34,5 (24,6-45,4)	36	8	22,2 (10,1-39,2)	1,84 (0,70; 5,25)
	<b>Anty-FHA</b>	296	287	97,0 (94,3-98,6)	88	87	98,9 (93,8-100)	35	35	100,0 (90,0-100,0)	0,82 (0,0; 98,06)^
	<b>Anty-PRN</b>	305	300	98,4 (96,2-99,5)	89	78	87,6 (79,0-93,7)	36	35	97,2 (85,5-99,9)	0,20 (0,005; 1,51)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.^Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych.

Z danych przedstawionych w powyższej tabeli wynika, iż szansa uzyskania seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie przez dzieci, które otrzymały szczepienia pierwotne oraz uzupełniające z użyciem szczepionki sześciowalentnej nie różni się statystycznie istotnie od szansy uzyskania seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie przez dzieci, które otrzymały szczepienia pierwotne oraz uzupełniające z użyciem szczepionki pięciowalentnej stosowanej w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B.

#### **8.4.2. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)**

Średnią geometryczną miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC) obliczano z 95% przedziałem ufności oddzielnie dla każdego z analizowanych komponentów szczepionek. W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące GMT/GMC w odpowiedzi na każdy z analizowanych komponentów szczepionek po podaniu trzech dawek szczepionki.



**Tabela 75.**  
**GMT/GMC przeciwciał skierowanych przeciw antygenom szczepionek DTPa-HBV-IPV/Hib oraz DTPa-IPV/Hib + HBV (Aristegui 2003, Cheng 2004)**

Rodzaj przeciwciał		Aristegui 2003		Cheng 2004					
		Grupa DTPa-HBV-IPV/Hib (N=40)	Grupa DTPa-IPV/Hib + HBV (N=31)	Grupa DTPa-IPV/Hib + HBV (N=65)			Grupa DTPa-HBV-IPV/Hib + HBV (N=65)		
		1 msc po trzech dawkach szczepienia	1 msc po trzech dawkach szczepienia	przed rozpoczęciem szczepień	3 msc życia (1 msc po 2 dawkach szczepienia)	6 msc życia (1 msc po trzech dawkach szczepienia)	przed rozpoczęciem szczepień	3 msc życia (1 msc po 2 dawkach szczepienia)	6 msc życia (1 msc po trzech dawkach szczepienia)
Anty-krztusiec	Anty-PT	73,6 (59,3-91,3)	52,8 (39,6-70,4)	6,1 (4,6; 8,0)	9,1 (7,6; 10,9)	58,4 (50,8; 67,1)	5,4 (4,3; 6,9)	11,1 (9,4; 13,1)	77,1 (66,2; 89,7)
	Anty-FHA	307,3 (241,6-390,8)	259,2 (195,4-343,8)	31,4 (23,8; 41,5)	13,8 (11,6; 16,5)	213,4 (188,6; 241,4)	25,0 (19,4; 32,2)	14,5 (12,5; 16,8)	294,1 (259,4; 333,4)
	Anty-PRN	177,4 (128,3-245,3)	191,5 (42,4-257,6)	6,3 (4,7; 8,4)	17,5 (13,8; 22,2)	154,6 (129,3; 184,9)	4,6 (3,6; 5,8)	16,0 (12,7; 20,2)	199,3 (169,7; 233,9)
Anty-błonica		3,963 (3,095-5,075)	3,498 (2,654-4,611)	0,232 (0,173; 0,311)	0,099 (0,082; 0,121)	1,159 (0,925; 1,452)	0,177 (0,129; 0,243)	0,088 (0,072; 0,108)	1,292 (1,073; 1,556)
Anty-tężec		2,869 (2,114-3,894)	3,370 (2,528-4,492)	0,418 (0,302; 0,578)	0,245 (0,190; 0,316)	2,402 (1,975; 2,922)	0,574 (0,406; 0,811)	0,226 (0,177; 0,290)	2,796 (2,386; 3,275)
Anty-polio	typ 1	481,6 (322,9-718,3)	612,0 (384,9-973,3)	bd <sup>1</sup>	bd <sup>1</sup>	414,9 (311,1; 553,3)	bd <sup>1</sup>	bd <sup>1</sup>	367,9 (265,2; 510,4)
	typ 2	350,6 (219,7-559,6)	468,1 (274,7-797,7)	bd <sup>1</sup>	bd <sup>1</sup>	476,4 (343,8; 660,1)	bd <sup>1</sup>	bd <sup>1</sup>	288,0 (218,7; 379,3)
	typ 3	1152,3 (756,7-1754,5)	580,4 (464,0-1558,6)	bd <sup>1</sup>	bd <sup>1</sup>	1011,5 (804,3; 1272,0)	bd <sup>1</sup>	bd <sup>1</sup>	836,1 (635,7; 1099,8)
Anty-PRP (µg/ml)		4,662 (3,126-6,951)	4,997 (3,132-7,972)	0,2 (0,1; 0,3)	0,2 (0,1; 0,2)	4,3 (3,3; 5,6)	0,2 (0,1; 0,3)	0,2 (0,1; 0,2)	5,3 (3,8; 7,2)
Anty-HBs (≥10 mIU/ml)		970 (573,4-1640,8)	1826,8 (1246,4-2677,4)	-	-	-	-	-	-

<sup>1</sup>Wyniki nie przedstawione ze względu na nieprawidłowy poziom zanieczyszczeń chemicznych znalezionych w próbkach surowicy, który mógłby zaburzyć uzyskane wyniki

**Tabela 76.**  
**GMC/GMT przeciwciał skierowanych przeciw antygenom szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib (Zepp 2004)**

Rodzaj przeciwciał	Zepp 2004		Zepp 2004 (publikacja Heininger 2007)										
	Grupa DTPa-HBV-IPV/Hib w 1 msc po szczepieniu pierwotnym		Grupa DTPa-HBV-IPV/Hib przed szczepieniem uzupełniającym		Grupa DTPa-IPV/Hib + HBV przed szczepieniem uzupełniającym		Grupa DTPa-HBV-IPV/Hib w 1 msc po szczepieniu uzupełniającym		Grupa DTPa-HBV-IPV/Hib w 3,5-4 lata po szczepieniu uzupełniającym		Grupa DTPa-IPV/Hib+HBV w 3,5-4 lata po szczepieniu uzupełniającym		
	N	GMT (95% CI)	N	GMT (95% CI)	N	GMT (95% CI)	N	GMT (95% CI)	N	GMT (95% CI)	N	GMT (95% CI)	
Anty-błonica (IU/ml)	471	1,652 (1,53-1,79)	304	0,122 (0,111-0,135)	91	0,107 (0,089-0,128)	307	3,631 (3,277-4,024)	88	0,235 (0,185-0,299)	35	0,194 (0,127-0,296)	
Anty-tężec (UI/ml)	470	1,641 (1,52-1,77)	304	0,278 (0,252-0,307)	90	0,242 (0,201-0,290)	307	4,720 (4,335-5,139)	89	0,229 (0,178-0,293)	36	0,302 (0,191-0,476)	
Anty-HBs (mIU/ml)	472	567,0 (497,7-646,0)	304	150,7 (129,5-175,3)	90	101,6 (71,5-144,3)	307	3793,5 (3109,7-4627,6)	89	275,1 (163,2-463,9)	28	71,2 (34,8-145,4)	
Anty-PRP (µg/ml)	470	2,025 (1,77-2,32)	302	0,523 (0,452-0,605)	89	0,480 (0,366-0,628)	307	45,079 (38,566-52,692)	88	2,683 (2,083-3,457)	35	2,406 (1,565-3,701)	
Anty-polio	typ 1	424	315,1 (277,3-358,1)	277	69,1 (58,6-81,4)	78	54,2 (41,1-71,5)	281	1341,8 (1191,7-1510,8)	89	97,6 (73,2-130,2)	33	57,7 (35,4-93,9)
	typ 2	419	180,9 (157,6-207,6)	271	47,2 (40,3-55,4)	76	42,9 (33,4-55,1)	271	1662,5 (1466,2-1885,0)	87	104,5 (72,6-150,6)	33	63,9 (38,1-107,1)
	typ 3	416	724,9 (648,5-810,2)	278	130,3 (112,4-150,9)	78	97,4 (75,4-125,9)	279	3146,8 (2827,4-3502,2)	86	259,1 (187,5-358,0)	33	184,8 (113,0-302,2)
Anty-krztusiec	Anty-PT (EI U/ml)	457	57,0 (53,8-60,5)	303	8,2 (7,5-9,1)	90	5,7 (4,8-6,8)	307	86,1 (79,4-93,5)	87	4,4 (3,7-5,3)	36	3,3 (2,7-4,0)
	Anty-FHA (EI U/ml)	431	170,5 (159,9-181,8)	297	38,4 (35,0-42,2)	88	32,0 (27,2-37,6)	306	422,2 (392,4-454,4)	88	65,3 (50,3-84,6)	35	55,3 (38,0-80,3)
	Anty-PRN (EI U/ml)	460	131,0 (120,4-142,5)	305	17,8 (15,8-20,1)	91	17,6 (14,6-21,3)	307	404,9 (367,1-446,5)	89	22,4 (17,3-28,9)	36	28,4 (19,0-42,4)

Na podstawie danych zaprezentowanych w powyższych tabelach można stwierdzić, że w obu ocenianych pod względem zastosowanej interwencji grupach dzieci, wyniki dla GMT/GMC są porównywalne.

## 8.5. Bezpieczeństwo

### 8.5.1. Definicje punktów końcowych

W analizowanych badaniach klinicznych autorzy przeprowadzili ocenę bezpieczeństwa stosowania szczepionek *Infanrix hexa®* i *Infanrix®-IPV/Hib* z jednoczesnym doszczepianiem przeciwko WZW typu B. W badaniach *Arístegui 2003*, *Cheng 2004*, *Zepp 2004* występowanie miejscowych (ból, zaczerwienienie, obrzęk w miejscu iniekcji) i uogólnionych (gorączka, utrata apetytu, drażliwość, senność) odczynów poszczepiennych w dniu szczepienia oraz w okresie 3 dni po szczepieniu było odnotowywane przez rodziców/opiekunów dzieci w dzienniczkach obserwacji.

Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne były obserwowane w 30-dniowym okresie *follow-up*, natomiast ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne były odnotowywane przez cały okres trwania badania.

W badaniu *Zepp 2004* rejestrowano wystąpienie niepożądanych odczynów poszczepiennych wymagających interwencji medycznej. Niepożądane odczyny poszczepienne odnotowywane były przez rodziców/opiekunów dzieci w okresie 30 dni po szczepieniu.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje niepożądanych odczynów poszczepiennych w 3. stopniu nasilenia przedstawione w analizowanych badaniach.

**Tabela 77.**  
**Miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne - definicje**

Punkt końcowy	<i>Arístegui 2003</i>	<i>Cheng 2004</i>	<i>Zepp 2004</i>
<b>zaczerwienie i obrzęk - 3. stopień nasilenia</b>	średnica zmiany w miejscu iniekcji $\geq 20$ mm		
<b>gorączka</b>	temperatura ciała $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (mierzona w odbycie)	temperatura ciała $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ (mierzona w pachwinie)	temperatura ciała $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (mierzona w odbycie)
<b>gorączka - 3. stopień nasilenia</b>	temperatura ciała $> 39^{\circ}\text{C}$ (mierzona w odbycie)	temperatura ciała $> 39^{\circ}\text{C}$ (mierzona w pachwinie)	temperatura ciała $> 39,5^{\circ}\text{C}$ (mierzona w odbycie)
<b>ból - 3. stopień nasilenia</b>	ból wywołujący płacz dziecka pojawiający się w momencie dotknięcia kończyny	ból wywołujący płacz dziecka pojawiający się w momencie dotknięcia kończyny lub ból samoistny	ból wywołujący płacz dziecka pojawiający się w momencie dotknięcia kończyny lub ból samoistny
<b>drażliwość - 3. stopień nasilenia</b>	niepohamowany płacz, uniemożliwiający normalną aktywność		
<b>senność - 3. stopień nasilenia</b>	senność uniemożliwiająca normalną aktywność		
<b>utrata apetytu - 3. stopień nasilenia</b>	brak apetytu uniemożliwiający	nie przyjmowanie pokarmu	brak apetytu uniemożliwiający

Punkt końcowy	<i>Aristegui 2003</i>	<i>Cheng 2004</i>	<i>Zepp 2004</i>
	normalną aktywność		normalną aktywność

### 8.5.2. Utrata dzieci z badania

W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki dzieci, które utracono z badania ogółem w fazie szczepienia pierwotnego.

**Tabela 78.**  
**Liczby i odsetki dzieci, które utracono z badania ogółem (*Aristegui 2003*, *Zepp 2004*)**

Badanie	Utrata dzieci z badania			OR (95% CI)
	interwencja	N	n (%)	
<i>Aristegui 2003</i>	DTPa-HBV-IPV/Hib	123	3 (2,4)*	0,96 (0,13; 7,30)
	DTPa-IPV/Hib + HBV	118	3 (2,5)*	
<i>Zepp 2004</i>	DTPa-HBV-IPV/Hib	2163	42	1,17 (0,60; 2,45)
	DTPa-IPV/Hib + HBV	720	12	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Autorzy badania *Cheng 2004* nie zamieścili szczegółowych informacji dotyczących liczby dzieci, które utracono z badania.

### 8.5.3. Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne

W trakcie trwania badania *Cheng 2004* odnotowano wystąpienie 13 ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych: 5 w grupie DTPa-HBV-IPV/Hib oraz 8 w grupie DTPa -IPV/Hib+HBV, w tym jeden przypadek z grupy DTPa -IPV/Hib+HBV został uznany za związany z otrzymanymi szczepieniami. Autorzy badania nie podali całkowitej liczby dzieci, dla których oceniano analizowany punkt końcowy, co uniemożliwiło wykonanie obliczeń statystycznych.

Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w badaniu *Zepp 2004*, po szczepieniu pierwotnym, przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 79.**  
**Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne raportowane po szczepieniu pierwotnym (*Zepp 2004*)**

Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne	DTPa-HBV-IPV/Hib N=2121		DTPa-IPV/Hib + HBV N=708		OR (95% CI)
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
<b>ogółem</b>	55/2163	2,5*	24/720	3,3	0,76 (0,46; 1,29)
<b>uznane za związane ze szczepieniem</b>	2/2163	0,09*	1/720	0,14	0,67 (0,03; 39,31)

\*Obliczono na podstawie postępných danych.

Jedynie dwa przypadki ciężkich NOP uznano za związane z przyjętą szczepionką. Ponadto, jedno dziecko w grupie kontrolnej (DTPa-IPV/Hib+HBV) zmarło w 15. dniu po pierwszej dawce szczepienia z powodu nagłej śmierci łóżeczkowej (ang. *sudden infant death syndrome*), co zostało uznane za niezwiązane ze szczepieniem.

### 8.5.4. Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem

W badaniu *Cheng 2004* przedstawiono liczby i odsetki dzieci u których wystąpiły niepożądane odczyny poszczepienne ogółem.

**Tabela 80.**  
**Niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia pierwotnego oraz w 3-dniowym okresie *follow-up* (*Cheng 2004*)**

Niepożądane odczyny poszczepienne	<i>Cheng 2004</i>				
	DTPa-HBV-IPV/Hib N = 68		DTPa-IPV/Hib+ HBV N = 71		OR (95% CI)
	n <sup>^</sup>	% (95% CI)	n <sup>^</sup>	% (95% CI)	
<b>Ogółem</b>	51	75,0 (63,0-84,7)	59	83,3 (72,7-91,1)	0,61 (0,24; 1,51)

<sup>^</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych.

W poniższej tabeli przedstawiono liczby i odsetki dzieci u których wystąpiły spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne ogółem w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3-dniowym okresie *follow-up*.

**Tabela 81.**  
**Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3-dniowym okresie follow-up (Zepp 2004, publikacja Saenger 2005)**

Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Zepp 2004				OR (95% CI)
	DTPa-HBV-IPV/Hib N = 686		DTPa-IPV/Hib + HBV N = 227		
	n*	% (95% CI)	n*	% (95% CI)	
<b>ogółem</b>	495	72,2 (68,6-75,5)	157	69,2 (62,7; 75,1)	1,16 (0,82; 1,63)
<b>3. stopnia</b>	143	20,8 (17,9-24,1)	33	14,5 (10,2; 19,8)	1,55 (0,98; 2,42)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych;

^N = 337 w ocenie częstości występowania miejscowych odczynów poszczepiennych.

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy analizowanymi grupami w częstości występowania odczynów poszczepiennych ogółem (po szczepieniu pierwotnym) ani spodziewanych odczynów poszczepiennych ogółem (po szczepieniu uzupełniającym).

### 8.5.5. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące liczby odnotowanych przypadków wystąpienia miejscowych odczynów poszczepiennych na podstawie dzienniczków wypełnianych przez rodziców lub opiekunów w dniu szczepienia pierwotnego oraz w 3-dniowym okresie *follow-up*.

**Tabela 82.**  
**Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia pierwotnego oraz w 3-dniowym okresie follow-up – liczba zdarzeń (Arístegui 2003)**

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne	Arístegui 2003								
	Grupa 1				Grupa 2				
	DTPa-HBV-IPV/Hib N=359		DTPa-IPV/Hib N=345		HBV N=345		DTPa-IPV/Hib+HBV N=345		
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
<b>Ból</b>	<b>ogółem</b>	81	22,6 (18,3-27,2)	58	16,8 (13,0-21,2)	34	9,9 (6,9-13,5)	61	17,7 (13,8-22,1)
	<b>3. stopnia</b>	9	2,5 (1,2-4,7)	4	1,2 (0,3-2,9)	1	0,3 (0,0-1,6)	4	1,2 (0,3-2,9)
<b>Zaczerwienienie</b>	<b>ogółem</b>	109	30,4 (25,6-35,4)	72	20,9 (16,7-25,5)	40	11,6 (8,4-15,5)	82	23,8 (19,4-28,6)
	<b>3. stopnia</b>	4	1,1 (0,3-2,8)	1	0,3 (0,0-1,6)	0	0,0 (0,0-1,1)	1	0,3 (0,0-1,6)
<b>Obrzęk</b>	<b>ogółem</b>	81 <sup>^</sup>	22,6 (18,3-27,2)	52	15,1 (11,5-19,3)	18	5,2 (3,1-8,1)	57 <sup>^</sup>	16,5 (12,8-20,9)
	<b>3. stopnia</b>	5	1,4 (0,5-3,2)	3	0,9 (0,2-2,5)	0	0,0 (0,0-1,1)	3	0,9 (0,2-2,5)

N – liczba zdarzeń raportowanych w danej grupie.

\*zdefiniowana jako  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ; \*\* zdefiniowana jako  $> 39,5^{\circ}\text{C}$ , <sup>^</sup>p<0,05

Autorzy badania *Arístegui 2003* przedstawili informację, iż jedynie w częstości występowania obrzęku odnotowano statystycznie istotne różnice na korzyść grupy 2 ( $p < 0,05$ ). Wszystkie odczyny w 3 stopniu zaawansowania zostały uznane przez autorów badania za związane z zastosowanym szczepieniem.

W poniższej tabeli przedstawiono odsetki dzieci, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w publikacji *Cheng 2004*.

**Tabela 83.**  
**Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia oraz w 3-dniowym okresie follow-up (*Cheng 2004*)**

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne		Cheng 2004		
		DTPa-HBV-IPV/Hib N = 68	DTPa-IPV/Hib N = 71	HBV N = 71
		% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
Ból	ogółem	16,2 (8,4-27,1)	31,0 (20,5-43,1)	26,8 (16,9-38,6)
	3. stopnia	0 (0,0-5,3)	1,4 (0,0-7,6)	0 (0,0-5,1)
Zaczerwienienie	ogółem	17,69 (9,5-28,8)	14,1 (7,0-24,4)	11,3 (5,0-21,0)
	3. stopnia	0 (0,0-5,3)	0 (0,0-5,1)	0 (0,0-5,1)
Obrzęk	ogółem	11,8 (5,2-21,9)	11,3 (5,0-21,0)	7,0 (2,3-15,7)
	3. stopnia	0 (0,0-5,3)	0 (0,0-5,1)	0 (0,0-5,1)

^Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z podaną przy narodzinach wszystkim analizowanym w badaniu *Cheng 2004* dzieciom jedną dawką monowalentnej szczepionki przeciwko HBV związane były nieliczne łagodne miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne, wśród nich zaczerwienienie/obrzęk wystąpiło u 1,4% (95%CI: 0,0; 7,6) dzieci z grupy DTPa-IPV/Hib+HBV oraz u 4,4% (95% CI: 0,9; 12,4) dzieci z grupy DTPa-HBV-IPV/Hib.

Autorzy publikacji *Zepp 2004* przedstawili informację, iż reaktogenność była oceniana jedynie w badaniu A (na populacji dzieci wynoszącej N= 750). W poniższej tabeli przedstawiono odsetki dzieci, u których wystąpiły niepożądane odczyny poszczepienne w 3. stopniu zaawansowania.

**Tabela 84.**  
**Odsetek dawek po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (*Zepp 2004*)**

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne		Zepp 2004 (II A)	
		DTPa-HBV-IPV/Hib	DTPa-IPV/Hib+ HBV
Obrzęk, %	3 stopnia	2,6	0,9
Zaczerwienienie, %	3 stopnia	2,0	0,7

W badaniu *Zepp 2004*, w analizowanym okresie dla szczepienia pierwotnego zaczerwienienie było najczęstszym miejscowym niepożądanym odczynem poszczepiennym.

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące odsetków dzieci, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3 dniowym okresie *follow-up* wraz z przedstawieniem odsetków dzieci, u których niepożądane odczyny poszczepienne wystąpiły w 3 stopniu nasilenia.

**Tabela 85.**  
**Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3-dniowym okresie *follow-up* (Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005)**

Miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		Heininger 2007		Zepp 2004				OR (95% CI)
		DTPa-HBV-IPV/Hib N = 338 <sup>^</sup>		DTPa-HBV-IPV/Hib N = 685		DTPa-IPV/Hib + HBV N = 227		
		n*	% (95% CI)	n*	% (95% CI)	n*	% (95% CI)	
Ból	ogółem	131	38,9 (33,6-44,3)	214	31,2 (27,8-34,9)	75	33,0 (27,0-39,6)	0,92 (0,66; 1,29)
	3. stopnia	20	5,9 (3,7-9,0)	44	6,4 (4,7-8,5)	7	3,1 (1,2-6,3)	2,16 (0,94; 5,76)
Zaczerwienienie	ogółem	184	54,6 (49,1-60,0)	330	48,2 (44,4-52,0)	97	42,7 (36,2-49,4)	1,25 (0,91; 1,71)
	3. stopnia	37	11,0 (7,8-14,8)	60	8,8 (6,8-11,1)	14	6,2 (3,4-10,1)	1,46 (0,79; 2,89)
Obrzęk	ogółem	125	37,1 (31,9-42,5)	210	30,7 (27,2-34,3)	62	27,3 (21,6-33,6)	1,18 (0,83; 1,67)
	3. stopnia	35	10,4 (7,3-14,1)	59	8,6 (6,6-11,0)	17	7,5 (4,4; 11,7)	1,16 (0,65; 2,18)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>N = 337 w ocenie częstości występowania miejscowych odczynów poszczepiennych

Nie odnotowano statystycznie istotnych różnic pomiędzy porównywanymi grupami w częstości występowania miejscowych odczynów poszczepiennych.

### 8.5.6. Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowe dane dotyczące liczby odnotowanych przypadków wystąpienia uogólnionych odczynów poszczepiennych.

**Tabela 86.**  
**Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia pierwotnego oraz w 3-dniowym okresie *follow-up* – liczba zdarzeń (Aristegui 2003)**

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		Aristegui 2003 (II A)			
		Grupa 1 DTPa-HBV-IPV/Hib N = 359		Grupa 2 DTPa-IPV/Hib+HBV N=345	
		n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
gorączka	ogółem*	76 <sup>^</sup>	21,1 (17,0-25,7)	42 <sup>^</sup>	12,2 (8,9-16,1)
	3. stopnia**	0	0 (0,0-1,0)	1	0,3 (0,0-1,6)
drażliwość	ogółem	143	39,7 (34,6-45,0)	113	32,8 (27,8-38,0)
	3. stopnia	10	2,8 (1,3-5,0)	7	2,0 (0,8-4,1)
utrata apetytu	ogółem	91	25,3 (20,9-30,1)	74	21,4 (17,2-26,2)
	3. stopnia	2	0,6 (0,1-2,0)	1	0,3 (0,0-1,6)



Uogólnione niepożądane niepożądane odczyny poszczepienne		Arístegui 2003 (II A)			
		Grupa 1 DTPa-HBV-IPV/Hib N = 359		Grupa 2 DTPa-IPV/Hib+HBV N=345	
		n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
senność	ogółem	99	27,5 (23,0-32,4)	100	29,0 (24,3-34,1)
	3. stopnia	1	0,3 (0,0-1,5)	1	0,3 (0,0-1,6)

N - liczba zdarzeń raportowanych w danej grupie.\*zdefiniowana jako  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ ; \*\* zdefiniowana jako  $> 39,5^{\circ}\text{C}$ ,  $\wedge p < 0,05$

Autorzy badania *Arístegui 2003* przedstawili informację, iż jedynie w częstości występowania gorączki odnotowano statystycznie istotne różnice na korzyść grupy 2 ( $p < 0,05$ ). Wszystkie odczyny w 3 stopniu zaawansowania zostały uznane przez autorów badania za związane z przyjmowaną szczepionką.

W tabeli poniżej zamieszczono liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły uogólnione niepożądane niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w publikacji *Cheng 2004*.

**Tabela 87.**  
**Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia pierwotnego oraz w 3-dniowym okresie follow-up (*Cheng 2004*)**

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		Cheng 2004				
		DTPa-HBV-IPV/Hib N = 68		DTPa-IPV/Hib+ HBV N = 71		OR (95% CI)
		n <sup>^</sup>	% (95% CI)	n <sup>^</sup>	% (95% CI)	
gorączka	ogółem*	34	50,0 (37,6; 62,4)	29	40,8 (29,3; 53,2)	1,45 (0,70; 2,99)
	3. stopnia**	1	1,5 (0,0; 7,9)	0	0 (0,0; 5,1)	7,72 (0,15; 389,54) <sup>^^</sup>
	związane ze szczepieniem	0	0 (0,0-5,3)	3	4,2 (0,9; 11,9)	0,14 (0; 2,51) <sup>^^^</sup>
drażliwość	ogółem	23	33,8 (22,8; 46,3)	35	49,3 (37,2; 61,4)	0,53 (0,25; 1,10)
	3. stopnia	3	4,4 (0,9; 12,4)	2	2,8 (0,3; 9,8)	1,59 (0,18; 19,57)
	związane ze szczepieniem	0	0 (0,0; 5,3)	0	0 (0,0; 5,1)	-
utrata apetytu	ogółem	13	19,1 (10,61; 30,5)	26	36,6 (25,5; 48,9)	<b>0,41 (0,17; 0,94)</b>
	3. stopnia	0	0 (0,0; 5,3)	0	0 (0,0; 5,1)	-
	związane ze szczepieniem	0	0 (0,0; 5,3)	0	0 (0,0; 5,1)	-
senność	ogółem	15	22,1 (12,9; 33,8)	21	29,6 (19,3; 41,6)	0,67 (0,29; 1,55)
	3. stopnia	0	0 (0,0; 5,3)	0	0 (0,0; 5,1)	-
	związane ze szczepieniem	0	0 (0,0; 5,3)	0	0 (0,0; 5,1)	-
<b>Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem</b>		<b>51</b>	<b>75,0 (63,0; 84,7)</b>	<b>59</b>	<b>83,3 (72,7; 91,1)</b>	<b>0,61 (0,24; 1,51)</b>

\* zdefiniowana jako  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$

\*\* zdefiniowana jako  $> 39,0^{\circ}\text{C}$

<sup>^</sup>Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^^</sup>Obliczono metodą Peto. <sup>^^^</sup>Obliczono metodą M-H z korektą pól zerowych.

Na podstawie obliczonego parametru OR dla poszczególnych odczynów poszczepiennych istotność statystyczną wykazano jedynie dla utraty apetytu ogółem. Obliczony iloraz szans wynosi 0,41 (0,17; 0,94) co oznacza, iż szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego wśród dzieci przyjmujących szczepionkę sześciowalentną wynosi 41% analogicznej szansy w grupie dzieci przyjmujących szczepionki DTPa-IPV/Hib+HBV. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy DTPa- HBV-IPV/Hib.

Dla odczynu poszczepiennego: utrata apetytu obliczono dodatkowe parametry EBM.

**Tabela 88.**  
**Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny bezpieczeństwa interwencji – utrata apetyt ogółem**

Parametr	DTPa-HBV-IPV/Hib vs DTPa-IPV/Hib+HBV
RR (95% CI)	0,52 (0,29; 0,91)
NNT (95% CI)	6 (4; 40)

Obliczone ryzyko względne wynosi 0,52 (95% CI: 0,29; 0,91), co oznacza, że ryzyko wystąpienia utraty apetytu w grupie DTPa-HBV-IPV/Hib stanowi 52% analogicznego ryzyka w grupie DTPa-IPV/Hib+HBV. Uzyskany wynik jest istotny statystycznie na korzyść grupy DTPa-HBV-IPV/Hib.

Obliczony parametr NNT wynosi 6 (95% CI: 4; 40), a zatem podając 6 dzieciom szczepionkę sześciowalentną zamiast pięciowalentnej z doszczepianiem przeciwko WZW typu B w schemacie szczepienia pierwotnego uda się uniknąć wystąpienia jednego dodatkowego przypadku utraty apetytu. Wysoka górna wartość przedziału ufności świadczy o braku istotności klinicznej otrzymanego wyniku.

Autorzy badania *Cheng 2004* uznali, iż gorączka, która wystąpiła u 5,6% (95% CI: 1,6; 13,8) dzieci z grupy DTPa-IPV/Hib+HBV oraz u 14,7% (95% CI: 7,3; 25,4) dzieci z grupy DTPa-HBV-IPV/Hib była związana z podawaną wszystkim dzieciom przy porodzie jedną dawką monowalentnej szczepionki przeciwko WZW typu B.

Autorzy publikacji *Zepp 2004* przedstawili informację, iż reaktogenność była oceniana jedynie w badaniu A (na populacji dzieci wynoszącej N= 750). W poniższej tabeli przedstawiono odsetki dzieci, u których wystąpiły niepożądane odczyny poszczepienne w 3. stopniu nasilenia.

**Tabela 89.**  
**Odsetek dawek podanych w ramach szczepienia pierwotnego, po których wystąpiły miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne (Zepp 2004)**

Miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		Zepp 2004	
		DTPa-HBV-IPV/Hib	DTPa-IPV/Hib+ HBV
Utrata apetytu, %	ogółem	19,0	18,0
	3. stopnia	0,8	0,4
Gorączka, %	3. stopnia	0,5	0,5
Drażliwość, %	3. stopnia	2,4	3,4
Senność, %	3. stopnia	1,5	0,9

W badaniu Zepp 2004, w analizowanym okresie dla szczepienia pierwotnego gorączka ogółem była najczęstszym uogólnionym odczynem poszczepiennym.

W poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące odsetków dzieci, u których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3 dniowym okresie follow-up wraz z przedstawieniem odsetka dzieci, u których niepożądane odczyny poszczepienne wystąpiły w 3 stopniu nasilenia.

**Tabela 90.**  
**Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3-dniowym okresie follow-up (Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005)**

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		Heininger 2007		Saenger 2005				OR (95% CI)
		DTPa-HBV-IPV/Hib N = 338 <sup>^</sup>		DTPa-HBV-IPV/Hib N = 685		DTPa-IPV/Hib + HBV N = 227		
		n*	% (95% CI)	n*	% (95% CI)	n*	% (95% CI)	
Ból	ogółem	131	38,9 (33,6-44,3)	214	31,2 (27,8-34,9)	75	33,0 (27,0-39,6)	0,92 (0,66; 1,29)
	3. stopnia	20	5,9 (3,7-9,0)	44	6,4 (4,7-8,5)	7	3,1 (1,2-6,3)	2,16 (0,94; 5,76)
Senność	ogółem	130	38,5 (33,2-43,9)	231	33,7 (30,2-37,4)	69	30,4 (24,5; 36,8)	1,17 (0,83; 1,64)
	3. stopnia	8	2,4 (1,0-4,6)	14	2,0 (1,1-3,4)	3	1,3 (0,3; 3,8)	1,56 (0,43; 8,53)
Gorączka	ogółem	155	45,9 (40,5-51,3)	289	42,2 (38,5-46,0)	79	34,8 (28,6; 41,4)	1,37 (0,99; 1,90)
	3. stopnia	15	4,4 (2,5-7,2)	25	3,6 (2,4-5,3)	4	1,8 (0,5; 4,5)	2,11 (0,72; 8,43)
Drażliwość	ogółem	154	45,6 (40,2-51,0)	238	34,7 (31,2-38,4)	70	30,8 (24,9; 37,3)	1,19 (0,86; 1,68)
	3. stopnia	12	3,6 (1,8-6,1)	15	2,2 (1,2-3,6)	2	0,9 (0,1; 3,1)	2,52 (0,58; 22,85)
Utrata apetytu	ogółem	97	28,7 (23,9-33,8)	195	28,5 (25,14-32,0)	55	24,2 (18,8; 30,3)	1,24 (0,87; 1,79)
	3. stopnia	12	3,6 (1,8-6,1)	110	1,6 (0,8-2,9)	20	0,9 (0,1; 3,1)	<b>1,98</b> <b>(1,18; 3,46)</b>

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

<sup>^</sup>N = 337 w ocenie częstości występowania miejscowych odczynów poszczepiennych

Na podstawie obliczonego parametru OR dla poszczególnych odczynów poszczepiennych istotne statystycznie różnice pomiędzy analizowanymi grupami wykazano jedynie w ocenie utraty apetytu w 3 stopniu nasilenia. Obliczony iloraz szans wynosi 1,98 (95%CI: 1,18; 3,46), a zatem szansa wystąpienia analizowanego punktu końcowego wśród dzieci przyjmujących szczepionkę sześciowalentną jest 1,98 razy większa od analogicznej szansy w grupie dzieci przyjmujących szczepionki DTPa-IPV/Hib+HBV. Uzyskany wynik wykazuje istotność statystyczną na korzyść grupy DTPa-IPV/Hib+HBV.

Dla utraty apetytu w 3 stopniu nasilenia obliczono dodatkowe parametry EBM.

**Tabela 91.**  
**Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny bezpieczeństwa interwencji – utrata apetytu w 3 stopniu nasilenia**

Parametr	DTPa-HBV-IPV/Hib vs. DTPa-IPV/Hib+HBV
<b>RR (95% CI)</b>	1,82 (1,17; 2,87)
<b>NNH (95% CI)</b>	14 (9; 46)

Obliczone ryzyko względne wynosi 1,82 (95%CI: 1,17; 2,87), co oznacza, że ryzyko wystąpienia utraty apetytu w 3 stopniu nasilenia w grupie DTPa-HBV-IPV/Hib jest 1,82 razy większe niż w grupie DTPa-IPV/Hib+HBV.

Obliczony parametr NNH wynosi 14 (95%CI: 9; 46), a zatem podając 14 dzieciom szczepionkę DTPa-HBV-IPV/Hib zamiast DTPa-IPV/Hib+HBV w schemacie szczepienia uzupełniającego można się spodziewać wystąpienia jednego dodatkowego przypadku utraty apetytu w 3 stopniu nasilenia. Wysoka górna wartość przedziału ufności świadczy o braku istotności klinicznej otrzymanego wyniku.

### 8.5.7. Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne

W badaniu *Aristegui 2003* odnotowano częstość występowania przypadków niespodziewanych odczynów poszczepiennych.

**Tabela 92.**  
**Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w 30-dniowym okresie follow-up – liczba zdarzeń (*Aristegui 2003*)**

Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	<i>Aristegui 2003</i>			
	Grupa 1 DTPa-HBV-IPV/Hib N = 359		Grupa 2 DTPa-IPV/Hib+HBV N=345	
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)
<b>ogółem</b>	110	30,64	103	29,86
<b>związane ze szczepieniem</b>	11	10	1	0,97

Autorzy badania *Cheng 2004* przedstawili informację, iż u 45 dzieci odnotowano wystąpienie niespodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych w 30-dniowym okresie *follow-up* (u 16 dzieci w grupie DTPa-HBV-IPV/Hib oraz u 29 dzieci w grupie DTPa-IPV/Hib+HBV) po przyjęciu 57 dawek szczepionek (21 dawek DTPa-HBV-IPV/Hib oraz 36 dawek DTPa-IPV/Hib+HBV). Autorzy badania nie podali całkowitej liczby dzieci, dla których oceniano analizowany punkt końcowy, co uniemożliwiło wykonanie obliczeń statystycznych.

### 8.5.8. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne i gorączka po każdej dawce szczepionki

W badaniu *Aristegui 2003* podano dane dotyczące liczby dzieci, u których po każdej dawce szczepionki zaobserwowano symptomy miejscowe oraz gorączkę. W tabeli poniżej uwzględniono liczbę dzieci, u których po podaniu szczepionek doszło do wystąpienia symptomów miejscowych i gorączki. Oceny dokonano po każdej dawce szczepionki.

**Tabela 93.**  
**Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne i gorączka występujące po każdej dawce szczepionki (*Aristegui 2003*)**

Miejscowy niepożądany odczyn poszczepienny		Grupa 1			Grupa 2		
		DTPa-HBV-IPV/Hib N=120 <sup>^</sup>			DTPa-IPV/Hib N=115		HBV N=115
Ból, n* (%)	I dawka	30 (25,0)			26 (22,6)		15 (13,0)
	II dawka	26 (21,8) *			19 (15,7)		13 (11,3)
	III dawka	25 (20,8)			14 (12,2)		6 (5,2)
Zaczerwienienie, n* (%)	I dawka	34 (28,3)			22 (19,1)		13 (11,3)
	II dawka	40 (33,6) *			24 (20,0)		15 (13,0)
	III dawka	35 (29,2)			27 (23,5)		12 (10,4)
Obrzęk, n* (%)	I dawka	27 (22,5)			16 (13,9)		5 (4,3)
	II dawka	28 (23,5) *			17(13,9)		6 (5,2)
	III dawka	26 (21,7)			20 (17,4)		7 (6,1)
Gorączka, n* (%)	I dawka	17(14,2)			9 (7,8)		9 (7,8)
	II dawka	40 (33,3)			22 (19,1)		22 (19,1)
	III dawka	19 (15,8)			11 (9,6)		11 (9,6)

<sup>^</sup>W przypadku jednego dziecka dzienniczek nie został uzupełniony o dane dotyczące miejscowych NOP (n=119)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

W grupie szczepionych *Infanrix hexa®* zaobserwowano, iż wśród najczęściej występujących miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych zarówno po I, II, jak i III dawce szczepionki było zaczerwienienie, które odnotowano odpowiednio u 28,3, 33,6 i 29,2% dzieci.

W przypadku dzieci otrzymujących DTPa-IPV/Hib z jednoczesnym doszczepianiem przeciwko WZW typu B, wyniki dotyczące zaobserwowanych symptomów miejscowych podawano oddzielnie dla szczepionki DTPa-IPV/Hib oraz szczepionki HBV. Zaobserwowano, że wśród najczęściej występujących symptomów po pierwszej dawce szczepionek dominuje ból zarówno w przypadku DTPa-IPV/Hib, jak i HBV (kolejno 22,6 i 13,0%). Natomiast w przypadku drugiej i trzeciej dawki

szczepionek obserwowano, że zaczerwienienie (DTPa-IPV/Hib - 20,0% i HBV - 13,0%) i obrzęk (DTPa-IPV/Hib - 23,5% i HBV - 10,4%) występowały najczęściej.

### 8.5.9. Odczyny niepożądane wymagające interwencji medycznej

W badaniu *Zepp 2004* oceniano częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych wymagających interwencji medycznej, rejestrowanych po szczepieniu pierwotnym.

**Tabela 94.**  
**Niepożądane odczyny poszczepienne wymagające interwencji medycznej, rejestrowane po szczepieniu pierwotnym (*Zepp 2004*)**

Niepożądane odczyny poszczepienne wymagające interwencji medycznej	DTPa-HBV-IPV/Hib N=2121		DTPa-IPV/Hib + HBV N=708		OR (95% CI)
	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	
<b>Ogółem</b>	1350	63,6 (61,6; 65,7)	452	63,8 (60,2; 67,4)	0,99 (0,83; 1,19)
<b>W 3. stopniu nasilenia</b>	54	2,5 (1,9; 3,3)	32	4,5 (3,1; 6,3)	0,55 (0,35; 0,89)
<b>Prawdopodobnie związane ze szczepionką</b>	92	4,3 (3,5; 5,3)	29	4,1 (2,8; 5,8)	1,06 (0,69; 1,69)
<b>W 3. stopniu nasilenia i prawdopodobnie związane ze szczepionką</b>	4	0,2 (0,1; 0,5)	2	0,3 (0,0; 1,0)	0,67 (0,1; 7,39)^
<b>Wymagające hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym</b>	83	3,9 (3,1; 4,8)	33	4,7 (3,2; 6,5)	0,83 (0,54; 1,30)
<b>Zaburzenia układu oddechowego</b>	831*	39,2	286*	40,4	0,95 (0,80; 1,14)
<b>Zaburzenia żołądkowo-jelitowe</b>	335*	15,8	114*	16,1	0,98 (0,77; 1,24)
<b>Zaburzenia skórne</b>	316*	14,9	109*	15,4	0,96 (0,76; 1,23)

\*Obliczono na podstawie postępných danych.

Wyniki przedstawione w powyższej tabeli 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).

Dla analizowanego punktu końcowego obliczono dodatkowe parametry EBM.

**Tabela 95.**  
**Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny bezpieczeństwa interwencji – NOP w 3. stopniu nasilenia, wymagające interwencji medycznej**

Parametr	DTPa-HBV-IPV/Hib vs. DTPa-IPV/Hib+HBV
<b>RR (95% CI)</b>	0,56 (0,37; 0,86)
<b>NNT (95% CI)</b>	51 (26; 214)

Obliczone ryzyko względne wynosi 0,56 (95%CI: 0,37; 0,86), co oznacza, że ryzyko wystąpienia NOP w 3. stopniu nasilenia, wymagającego interwencji medycznej w grupie DTPa-HBV-IPV/Hib stanowi 56% tej szansy w grupie DTPa-IPV/Hib+HBV.

Obliczony parametr NNT wynosi 51 (95%CI: 26; 214), a zatem podając 51 dzieciom szczepionkę DTPa-HBV-IPV/Hib zamiast DTPa-IPV/Hib+HBV w schemacie szczepienia pierwotnego uda się uniknąć jednego dodatkowego przypadku wystąpienia NOP w 3. stopniu nasilenia, wymagającego interwencji medycznej. Wysoka górna wartość przedziału ufności świadczy o braku istotności klinicznej otrzymanego wyniku.

## **9. WYSOKOSKOJARZONA SZCZEPIONKA PENTAXIM®/PENTAVAC® W PROFILAKTYCE BŁONICY, TĘŻCA, KRZTUŚCA, POLIOMYELITIS ORAZ ZAKAŻEŃ WYWOŁYWANYCH PRZEZ HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B U DZIECI DO 36 MIESIĄCA ŻYCIA – SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ**

### **9.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych**

W wyniku przeprowadzenia systematycznego wyszukiwania odnaleziono łącznie 13 badań klinicznych (*Carlsson 1998, Lagos 1998, Kanra 2000, Mallet 2000, Mallet 2004, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011, Yüksel 2012, Tregnaghi 2011, Pancharoen 2012*) spełniających kryteria włączenia do przeglądu badań, w których Pentaxim® (DTPa-IPV//PRP~T) stosowany był w populacji dzieci do 36 miesiąca życia.

W badaniach: *Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011* w schemacie szczepienia pierwotnego oprócz analizowanej szczepionki (Pentaxim®) zastosowano koadministrację ze szczepionką przeciwko WZW typu B. Zatem badania te zostały uwzględnione w osobnym rozdziale.

Ze względu jednak na fakt, iż w badaniach *Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011* i *Tregnaghi 2011* jako szczepienie uzupełniające zastosowano szczepionkę Pentaxim® bez koadministracji, zdecydowano o włączeniu przedmiotowych badań również do niniejszej części dokumentu.

W badaniu *Pancharoen 2012* przedstawiono wyniki dotyczące poziomu przeciwciał dla poszczególnych komponentów szczepionki Pentaxim® dla dzieci w wieku 4-6 lat, szczepionych w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego w badaniu *Thisyakorn 2010*.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu, w których szczepionka DTPa-IPV//PRP-T stosowana była w ramach szczepienia pierwotnego i/lub uzupełniającego. Charakterystyka badań *Dutta 2009, Madhi 2011, Thisyakorn 2010* i *Tregnaghi 2011* została przedstawiona w rozdziale 9.



**Tabela 96.**  
Charakterystyka badań włączonych do analizy - badania z zastosowaniem szczepionki *Pentaxim®* jako szczepienia pierwotnego i uzupełniającego  
(*Carlsson 1998, Lagos 1998, Mallet 2004, Li 2011, Yüksel 2012, Pancharoen 2012*)

Badanie		<i>Carlsson 1998 (II A)</i>	<i>Lagos 1998 (II A)</i>	<i>Mallet 2004 (IV C)</i>	<i>Li 2011 (II A)</i>	<i>Yüksel 2012 (IV C)</i>	<i>Pancharoen 2012 (IV C)</i>
<b>Ocena w skali Jadad</b>		3	3	nd	2	nd	nd
<b>Liczba ośrodków</b>		bd, Szwecja	4, Chile	38, Francja	1, Chiny	1, Turcja	2 ośrodki w Tajlandii
<b>Metodyka</b>	<b>typ badania</b>	RCT	RCT	wieloośrodkowe badanie typu <i>follow-up</i> , bez grupy porównawczej	RCT	badanie opisowe	badanie opisowe
	<b>randomizacja</b>	zastosowano, randomizacja blokowa	zastosowano, randomizacja blokowa	brak	zastosowano, nie podano opisu metody	brak	nie zastosowano
	<b>zaślepienie</b>	brak, badanie typu <i>open-label</i>	brak, badanie typu <i>open-label</i>	brak, badanie typu <i>open-label</i>	brak, badania typu <i>open-label</i>	brak, badanie typu <i>open-label</i>	brak, badanie typu <i>open-label</i>
	<b>hipoteza badawcza</b>	nie podano	nie podano	nd	badanie typu <i>non-inferiority</i> w odniesieniu do seroprotekcji oraz serokonwersji pomiędzy porównywanymi szczepionkami/schemata mi szczepienia	nie podano	brak, porównanie z historyczną grupą kontrolną
<b>Utrata dzieci z badania</b>		*8 (wycofanie z badania (n=5) zgon (n=1) choroba niezwiązana ze szczepieniem (n=1) przyjęcie jednej dawki szczepionki DT - niezgodnej z protokołem badania (n=1))	*37 (wykluczenie z powodu decyzji rodziców/opiekunów dzieci (n=22) zmiana miejsca zamieszkania (n=9) przyjęcie szczepionki niezgodnej z protokołem (n=3) reakcja alergiczna na szczepienie (n=1) zgon (n=2))	*1 (dobrowolna rezygnacja (n=1))	w okresie szczepienia pierwotnego: Grupa A *7 (dobrowolna rezygnacja (n=4); NOP (n=2) utrata z okresu follow-up (n=1)) Grupa B *27 (dobrowolna rezygnacja (n=21) brak stosowania się do zaleceń lekarza (n=3) NOP (n=1) ciężkie NOP (n=1) utrata z okresu follow-up (n=1)) w okresie szczepienia uzupełniającego: Grupa A	nd	19 dzieci do fazy szczepienia uzupełniającego

Badanie	<i>Carlsson 1998 (II A)</i>	<i>Lagos 1998 (II A)</i>	<i>Mallet 2004 (IV C)</i>	<i>Li 2011 (II A)</i>	<i>Yüksel 2012 (IV C)</i>	<i>Pancharoen 2012 (IV C)</i>
				*6 (dobrowolna rezygnacja (n=5) niezgodność z protokołem badania (n=1)) Grupa B *6 (dobrowolna rezygnacja (n=4) ciężkie NOP (n=1) niezgodność z protokołem badania (n=1))		
<b>Punkty końcowe oceniane w badaniu</b>	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: PRP-T (wskaźnik seroprotekcji, GMC/GMT)	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne
<b>Źródła finansowania</b>	Pasteur Merieux Connaught (obecnie: Sanofi Pasteur)	Pasteur Merieux Connaught (obecnie: Sanofi Pasteur)	bd	Sanofi Pasteur	Scientific Research Project Fund of Gazi University (numer grantu: 01/2007/93)	<i>Sanofi Pasteur</i>
<b>Publikacje do badania</b>	<i>Carlsson 1998</i>	<i>Lagos 1998</i>	<i>Mallet 2004</i>	<i>Li 2011</i> <i>Li 2011a</i>	<i>Yüksel 2012</i>	<i>Pancharoen 2012</i>
<b>Komentarz</b>	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne i uzupełniające	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne i uzupełniające	okres <i>follow-up</i> dwóch randomizowanych badań II fazy, w których dzieci otrzymały szczepienie	dwa badania RCT, schemat badań obejmuje szczepienie pierwotne i uzupełniające	analiza poziomu seroprotekcji oraz GMT po szczepieniu uzupełniającym	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne oraz uzupełniające szczepionką Pentaxim, wyniki opublikowano w pracy <i>Thisyakorn 2010</i>

Wysokoskojarzone szczepionki: *Infanrix®-IPV/Hib* ██████████ stosowane u dzieci do 36 miesiąca życia  
 - przegląd systematyczny

Badanie	<i>Carlsson 1998 (II A)</i>	<i>Lagos 1998 (II A)</i>	<i>Mallet 2004 (IV C)</i>	<i>Li 2011 (II A)</i>	<i>Yüksel 2012 (IV C)</i>	<i>Pancharoen 2012 (IVC)</i>
			pierwotne z użyciem Pentavac® w pierwszych 2-4 lub 2-6 msc życia oraz szczepienie uzupełniające z użyciem Pentavac w wieku 12-16 msc.			

## 9.2. Charakterystyka wyjściowa populacji

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań uwzględnionych w niniejszym rozdziale. Charakterystykę wyjściową dzieci uwzględnionych w badaniach *Dutta 2009*, *Madhi 2011*, *Treghnani 2011* i *Thisyakorn 2010* przedstawiono w rozdziale 9.

**Tabela 97.**  
**Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań z zastosowaniem Pentaxim® (*Carlsson 1998*, *Lagos 1998*, *Mallet 2004*, *Li 2011*, *Yüksel 2012*, *Pancharoen 2012*)**

Rodzaj szczepienia	DTPa-IPV//PRP~T szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające							
	Badanie	<i>Carlsson 1998</i>	<i>Lagos 1998</i>	<i>Mallet 2004</i>	<i>Li 2011</i>		<i>Yüksel 2012</i>	<i>Pancharoen 2012</i>
pierw.					uzup.			
<b>Kryteria włączenia</b>								
dzieci urodzone w terminie (≥36 tyg)	+	+*	+	+	+	+	+	+
waga urodzeniowa ≥2,5 kg	+	+*	+	+	+	+	+	+
pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci	+	+	+	+	+	+	+	+
zdrowe dzieci, które w okresie podania szczepień (2-13 msc życia) będą pod opieką medyczną w jednym z ośrodków biorących udział w badaniu	-	+	-	-	-	-	-	-
dzieci które otrzymały komplet dawek szczepienia pierwotnego oraz kwalifikowały się do szczepienia uzupełniającego	nd	nd	-	nd	+	+	-	-
dzieci które otrzymały komplet dawek szczepienia pierwotnego oraz szczepienie uzupełniające w ramach wcześniej przeprowadzonych badań II fazy	nd	nd	+	nd	-	-	+	+
<b>Kryteria wykluczenia</b>								
wrodzone lub nabyte niedobory odporności lub stosowanie terapii immunosupresyjnej	-	-	-	+	-	-	-	+
ogólnoustrojowa nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki	-	+	-	+	-	-	-	+
przewlekłe choroby, które mogłyby kolidować z udziałem w badaniu	-	-	-	+	-	-	-	+
stosowanie preparatów krwiopochodnych	-	-	-	+	-	-	-	+
jakiegokolwiek szczepienie w okresie 4 tygodni poprzedzających rozpoczęcie badania (poza szczepieniem BCG oraz HBV, które mogły być podane w okresie 8 dni od	-	-	-	+	-	-	-	+

Rodzaj szczepienia	DTPa-IPV//PRP~T szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające						
	<i>Carlsson 1998</i>	<i>Lagos 1998</i>	<i>Mallet 2004</i>	<i>Li 2011</i>		<i>Yüksel 2012</i>	<i>Pancharoen 2012</i>
Badanie				pierw.	uzup.		
rozpoczęcia badania)							
przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae typ b</i>	-	-	-	+	-	-	+
przebycie lub podejrzenie przebycia choroby: błonicy, tężca, krztuśca, zakażeń <i>Hib</i> lub polio	-	+	-	-	-	-	+
trombocytopenia lub zaburzenia krzepnięcia, które mogą stanowić przeciwwskazanie do iniekcji domięśniowych	-	-	-	+	-	-	+
drgawki występujące lub w historii medycznej	-	-	-	+	-	-	+
gorączka lub ostra postać choroby w dniu włączenia do badania	-	-		+			-

\*W badaniu *Lagos 1998* kryterium wykluczenia była waga < 2500 g oraz narodziny < 37 tygodnia ciąży

W badaniu *Lagos 1998* podano, iż przeciwwskazania do dalszej immunizacji stanowią: wystąpienie drgawek, gorączki ( $\geq 40,5^{\circ}\text{C}$ ), niepohamowanego płaczu, reakcji alergicznej na szczepienie, wystąpienie epizodu hipotoniczno-hiporeaktywnego w czasie 72 godzin po szczepieniu lub wystąpienie plamicy małopłytkowej w dowolnym czasie po szczepieniu.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę dzieci włączonych do analizowanych badań i uwzględnionych w niniejszym dokumencie (*Carlsson 1998, Lagos 1998, Mallet 2004, Li 2011, Yüksel 2012, Pancharoen 2012*).

**Tabela 98.**  
**Charakterystyka dzieci włączonych do analizowanych badań z zastosowaniem szczepionki Pentaxim® (*Mallet 2004, Li 2011, Pancharoen 2012*)**

Rodzaj szczepienia	DTPa-IPV//PRP~T						
	<i>Carlsson 1998</i>	<i>Lagos 1998</i>	<i>Mallet 2004</i>	<i>Li 2011- pierw.</i>	<i>Li 2011- uzup.</i>	<i>Yüksel 2012</i>	<i>Pancharoen 2012</i>
Liczebność populacji ogółem, N	236	711	234	792	719	449	123
Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N	118	bd	234	528	488	204	123
Wiek, średnia	bd	bd	5,2 lat	2,2 msc	bd	bd	4,1 lat
Dziewczyny, n (%)	bd	bd	111 (47,4)	(43,9-50,4)	bd	bd	50 (40,7)
Chłopcy, n (%)	bd	bd	123 (52,6)	(49,6-56,1)	bd	bd	73 (59,3)

W badaniach *Carlsson 1998, Lagos 1998, Pancharoen 2012, Yüksel 2012* nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki wyjściowej dzieci. Autorzy publikacji *Lagos 1998* podają, iż wszystkie porównywane grupy dzieci były zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych.

### 9.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w analizowanych badaniach.

**Tabela 99.**  
Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach włączonych do analizy (*Carlsson 1998, Lagos 1998, Mallet 2004, Li 2011, Yüksel 2012, Pancharoen 2012*)

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania szczepionki	Długość okresu obserwacji	Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie	
<i>Carlsson 1998</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>DTPa-IPV</b> oraz <b>Act-Hib</b> (producent: <i>Pasteur Merieux Connaugh</i>)</li> </ul>	szczepienie pierwotne: 2, 4 i 6 msc życia oraz uzupełniające: 13 msc życia	domięśniowa iniekcja w przednioboczną część uda	1 msc po szczepieniu uzupełniającym	grupa uwzględniona w analizie	
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>DTPa-IPV</b> oraz <b>Act-Hib</b> (producent: <i>Pasteur Merieux Connaugh</i>)</li> </ul>	szczepienie pierwotne: 3 i 5 msc życia oraz uzupełniające: 12 msc życia			grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję – schemat szczepienia 2+1	
<i>Lagos 1998</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>DTPa</b>;</li> <li><b>OPV</b>;</li> <li><b>PRP-T(ActHib®)</b>;</li> </ul>	2,4,6 msc życia 2,4,6 msc życia 3,5,7 msc życia	iniekcja domięśniowa – prawe udo doustnie iniekcja domięśniowa – lewe udo	1 msc po szczepieniu uzupełniającym (13 msc życia dzieci)	grupy nieuwzględnione w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję	
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>DTPa</b>;</li> <li><b>eIPV (Imovax Polio®)</b>;</li> <li><b>PRP-T (ActHib®)</b>;</li> <li><b>OPV</b>;</li> </ul>	2,4,6 msc życia 2,4,6 msc życia 3,5,7 msc życia 7 msc życia	iniekcja domięśniowa – prawe udo iniekcja domięśniowa – lewe udo iniekcja domięśniowa – prawe udo doustnie			
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>DTPa-eIPV</b>;</li> <li><b>PRP-T(ActHib®)</b>;</li> <li><b>OPV</b>;</li> </ul>	2,4,6 msc życia 3,5,7 msc życia 7 msc życia	iniekcja domięśniowa – prawe udo iniekcja domięśniowa – lewe udo doustnie			
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>DTPa-eIPV</b>;</li> <li><b>PRP-T(ActHib®)</b>;</li> <li><b>OPV</b>;</li> </ul>	2,4,6 msc życia 2,4,6 msc życia 7 msc życia	iniekcja domięśniowa – prawe udo iniekcja domięśniowa – lewe udo doustnie			
	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>DTPa-eIPV // PRP~T</b>;</li> <li><b>OPV</b>;</li> </ul>	2,4,6 msc życia 7 msc życia	iniekcja domięśniowa – prawe udo doustnie			wyniki uwzględnione w okresie 1 msc po szczepieniu pierwotnym (przed przyjęciem

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania szczepionki	Długość okresu obserwacji	Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Szczepienie uzupełniające:</b></li> <li>• <b>DTPa/PRP-T</b></li> <li>• <b>MMR</b></li> <li>• <b>OPV</b></li> </ul>	<p>12 msc życia</p> <p>12 msc życia</p> <p>13 msc życia</p>	<p>iniekcja domięśniowa – prawe udo</p> <p>iniekcja domięśniowa – lewe udo</p> <p>doustnie</p>		<p>doustnej dawki polio)</p> <p>grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję</p>
<b>Mallet 2004</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV (Tetravac)</b></li> </ul> <p>do badania włączono dzieci szczepione Pentavac® w ramach pierwotnego i uzupełniającego szczepienia</p>	<p>szczepienie przypominające w wieku 5-6 lat</p>	<p>iniekcja domięśniowa w mięsień naramienny</p>	<p>2 msc po szczepieniu przypominającym</p>	<p>uwzględniono wyniki dotyczące immunogenności po pierwszym szczepieniu uzupełniającym oraz przed szczepieniem przypominającym</p>
<b>Li 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa--IPV//PRP~T (Pentaxim®)</b></li> <li>• <b>Grupa A</b></li> </ul>	<p>szczepienie pierwotne: 2, 3 i 4 msc życia</p> <p>szczepienie uzupełniające: 18-20 msc życia</p>	<p>iniekcje domięśniowe w przednioboczną, zewnętrzną część prawego uda</p>	<p>1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego</p>	<p>grupa uwzględniona w analizie</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa--IPV//PRP~T (Pentaxim®)</b></li> <li>• <b>Grupa B</b></li> </ul>	<p>szczepienie pierwotne: 3, 4 i 5 msc życia</p> <p>szczepienie uzupełniające: 18-20 msc życia</p>			
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa; Hib (ActHib); IPV</b></li> <li>• <b>Grupa C</b></li> </ul>	<p>szczepienie pierwotne: 2, 3 i 4 msc życia</p> <p>szczepienie uzupełniające: 18-20 msc życia</p>			
<b>Yüksel 2012</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTwP (Triple Antigen), OPV (Sabin Trivalent), Hib (Act-Hib)</b></li> </ul>	<p>szczepienie pierwotne: 3, 4 i 5 msc życia</p>	<p>iniekcja domięśniowa w udo;</p> <p>szczepionka OPV podawana doustnie</p>	<p>nd<sup>1</sup></p>	<p>grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję</p>

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania szczepionki	Długość okresu obserwacji	Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV/PRP~T</b> (<i>Pentaxim</i>®)</li> <li>• <b>DTwP, OPV, Hib</b> (1. i 2. dawka); <b>DTPa-IPV/PRP~T</b> 3.dawka (<i>Pentaxim</i>®)</li> </ul>				<p>grupa uwzględniona w analizie</p> <p>grupa nieuwzględniona w analizie ze względu na nieadekwatną interwencję</p>
<b>Pancharoen 2012</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV</b> (<i>Tetraxim</i>®), do badania włączono dzieci, które w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego dostawały <i>Pentaxim</i>®</li> </ul>	szczepienie przypominające w wieku 4-6 lat	iniekcja domięśniowa w przednioboczną, górną część prawego uda	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia przypominającego	uwzględniono wyniki dotyczące immunogenności po szczepieniu uzupełniającym oraz przed szczepieniem przypominającym

<sup>11</sup>Pobranie próbek krwi do oceny immunologicznej nastąpiło od razu po podpisaniu zgody na udział w badaniu



W poniższej tabeli przedstawiono dokładny skład szczepionki pięciowalentnej zastosowanej w analizowanych badaniach.

**Tabela 100.**  
**Skład wysokoskojarzonej szczepionki Pentaxim® (DTPa-IPV//PRP~T) stosowanej w badaniach włączonych do analizy**

Składnik szczepionki	Ilość
<b>Antygeny krztuśca:</b>	
• toksoid krztuścowy <sup>1</sup>	25 µg
• hemaglutynina włókienkowa <sup>1</sup>	25 µg
<b>Toksoid błoniczy<sup>1</sup></b>	≥ 30 IU <sup>2</sup>
<b>Toksoid tężcowy<sup>1</sup></b>	≥ 40 IU
<b>Poliowirus (inaktywowany)</b>	typ 1 (szczep Mahoney) – 40 jednostek antygeny D typ 2 (szczep MEF-1) – 8 jednostek antygeny D typ 3 (szczep Saukett) – 32 jednostki antygeny D
<b>Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu; PRP)</b>	
• związany z toksoidem tężcowym, jako nośnikiem białkowym	10 µg

<sup>1</sup>Adsorbowany na uwodnionym wodorotlenku glinu(Al(OH)<sub>3</sub>);<sup>3</sup>W publikacji *Lagos 1998* zamieszczono informację, iż w skład szczepionki wchodził toksoid tężcowy w ilości ≥0,30 IU; autorzy niniejszego opracowania uznali, iż jest to pomyłka edytorska.

## 9.4. Immunogenność

Ocenę immunogenności autorzy włączonych badań oparli o następujące punkty końcowe: seroprotekcja/serokonwersja oraz średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMC/GMT). Materiał badawczy stanowiły próbki krwi szczepionych dzieci, które poddano analizie pod kątem obecności przeciwciał po podaniu szczepionki DTPa-IPV//PRP~T w ramach szczepienia pierwotnego (3 dawki) i/lub uzupełniającego (1 dawka). Analizy dokonywano 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego oraz bezpośrednio przed i 1 miesiąc po podaniu szczepienia uzupełniającego. W dwóch pracach (*Mallet 2004*, *Pancharoen 2012*) analizy dokonywano u dzieci w wieku odpowiednio 5-6 lat oraz 4-6 lat po podaniu szczepienia przypominającego, zatem ok. 4 lat po szczepieniu uzupełniającym.

W tabeli poniżej przedstawiono poziomy analizowanych przeciwciał, które zapewniają seroprotekcję (ang. *cut-off*) wraz z podaniem testu służącego do jego oceny.

**Tabela 101.**  
**Poziom przeciwciał warunkujący odporność u dzieci szczepionych szczepionką Pentaxim® w badaniach włączonych do przeglądu.**

Metoda oceny	Przeciwciało	Poziom przeciwciał	Status serologiczny
ELISA	Anty-błonica	≥ 0,01 IU/ml <sup>5,6,7,8,9</sup> ≥ 0,1 IU/ml <sup>5,7,8,9</sup>	seroprotekcja
ELISA	Anty-tężec	≥ 0,01 IU/ml <sup>5,6,7,8,9</sup> ≥ 0,1 IU/ml <sup>5,7,8,9</sup>	seroprotekcja
ELISA <sup>1</sup> test	Anty-PRP	≥ 0,15 µg/ml <sup>7,8,9</sup> ≥ 1 µg/ml <sup>7,8,9</sup>	seroprotekcja

Metoda oceny	Przeciwciało	Poziom przeciwciał	Status serologiczny
<b>immunoenzymatyczny<sup>2</sup> test radioimmunizacyjny<sup>3, 4,5</sup></b>			
<b>ELISA</b>	<b>Anty-PT</b>	4-krotny wzrost stężenia przeciwciał po szczepieniu pierwotnym <sup>1,2,3, 5,7,8,9</sup> ≥ 4 IU/ml oraz ≥ 8 IU/ml <sup>3</sup>	serokonwersja/odpowiedź na szczepienie
<b>ELISA</b>	<b>Anty-FHA</b>	4-krotny wzrost stężenia przeciwciał po szczepieniu pierwotnym <sup>1,2, 3,5,7,8,9</sup> ≥ 4 IU/ml oraz ≥ 8 IU/ml <sup>3</sup>	serokonwersja/odpowiedź na szczepienie
<b>Test mikroneutralizacji</b>	<b>Anty-polio typ I</b>	rozcieńczenie ≥ 1:8 <sup>6,7,8,9</sup> rozcieńczenie ≥ 1:5 <sup>3, 5</sup>	seroprotekcja
<b>Test mikroneutralizacji</b>	<b>Anty-polio typ II</b>	rozcieńczenie ≥ 1:8 <sup>6,7,8,9</sup> rozcieńczenie ≥ 1:5 <sup>5</sup>	seroprotekcja
<b>Test mikroneutralizacji</b>	<b>Anty-polio typ III</b>	rozcieńczenie ≥ 1:8 <sup>6,7,8,</sup> rozcieńczenie ≥ 1:5 <sup>3, 5</sup>	seroprotekcja

<sup>1</sup>Badanie Li 2011; <sup>2</sup>Badanie Yüksel 2012; <sup>3</sup>Badanie Mallet 2004; <sup>4</sup>Badanie Carlsson 1998; <sup>5</sup>Badanie Lagos 1998, <sup>6</sup>Badanie Pancharoen 2012; <sup>7</sup>Badanie Madhi 201; <sup>8</sup>badanie Thisyakorn 2010; <sup>9</sup>badanie Dutta 2012

Ze względu na brak wyznaczonego poziomu stężenia przeciwciał skierowanych przeciwko krztuścowi zapewniającego seroprotekcję, w kilku badaniach serokonwersję zdefiniowano jako 4-krotny wzrost stężenia przeciwciał anty-krztusiec po szczepieniu pierwotnym. W badaniu Yüksel 2012 analizowano jedynie immunogenność w odniesieniu do komponenty anty-PRP po podaniu szczepionki Pentaxim®.

### 9.4.1. Seroprotekcja

#### 9.4.1.1. Seroprotekcja po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego

W tabeli poniżej przedstawiono wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji oraz odpowiedź na szczepienie analizowane w 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego z użyciem szczepionki DTPa-IPV//PRP~T.

**Tabela 102.**

Wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji po podaniu DTPa -IPV//PRP~T w ramach szczepienia pierwotnego (Carlsson 1998, Lagos 1998, Li 2011, Yüksel 2012)

Rodzaj przeciwciał			DTPa-IPV//PRP~T					
			Carlsson 1998		Lagos 1998 %, (95% CI)	Li 2011 Grupa A %, (95% CI)	Li 2011 Grupa B %, (95% CI)	Yüksel 2012 %, (95% CI)
			N	n* (%)				
Anty-błonica	≥0,01 IU/ml		116	116 (100)	100 (97,4-100)	100,0 (98,6-100,0)	100,0 (98,4-100,0)	bd
	≥0,1 IU/ml		116	115 (99,1)	nd	bd	bd	bd
Anty-tężec	≥0,01 IU/ml		116	116 (100)	100 (97,4-100)	100,0 (98,6-100,0)	100,0 (98,4-100,0)	bd
	≥0,1 IU/ml		116	112 (96,6)	nd	bd	bd	bd
Anty-polio typ I, %,			bd	bd	100 (96,8-100)	100,0 (98,6-100,0)	100,0 (98,4-100,0)	bd
Anty-polio typ II, %,			bd	bd	100 (96,8-100)	100,0 (98,6-100,0)	100,0 (98,4-100,0)	bd
Anty-polio typ III, %,			bd	bd	100 (96,7-100)	100,0 (98,6-100,0)	99,6 (97,6-100,0)	bd
Anty-PRP	0,15 µg/ml		116	107 (92,2)	99,3 (96,1-100)	97,6 (94,9-99,1)	99,1 (96,9-99,9)	186 (91,2)
	1,0 µg/ml		116	78 (67,5)	97,1 (92,8-99,2)	bd	bd	91 (44,6)
Rodzaj przeciwciał			Serokonwersja					
Anty-krztu siec	Anty-PT	≥4-krotny wzrost poziomu przeciwciał	106	106 (100)	92,4 (86,4-96,3)	100,0 (98,5-100,0)	100,0 (98,4-100,0)	nd
		≥32-krotny wzrost poziomu przeciwciał	106	96 (91)	nd	nd	nd	nd
	Anty-FHA	≥4-krotny wzrost poziomu przeciwciał	80	80 (100)	93,9 (88,2-97,3)	98,0 (95,4-99,4)	99,6 (97,6-100,0)	nd
		≥32-krotny wzrost poziomu przeciwciał	80	78 (98)	nd	nd	nd	nd

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

#### **9.4.1.2. Seroprotekcja po podaniu dawki uzupełniającej**

Tabela poniżej przedstawia odsetek dzieci, u których stwierdzono seroprotekcję/serokonwersję po podaniu szczepionki DTPa-IPV//PRP~T w ramach szczepienia uzupełniającego. Próbkę krwi do zbadania seroprotekcji były pobierane zaraz przed podaniem szczepienia uzupełniającego oraz w 1 miesiąc po szczepieniu uzupełniającym.

W badaniu *Carlsson 1998* przedstawiono odsetki dzieci, u których stężenie przeciwciał wzrosło ponad 4-, 32- i 256-krotnie w porównaniu do stężenia przeciwciał przed podaniem szczepienia pierwotnego. 4-krotny wzrost stężenia poziomu przeciwciał uznano za odpowiedź na szczepienie, natomiast ponad 32-krotny wzrost w poziomie przeciwciał jako poziom zapewniający ochronę. W poniższej tabeli przedstawiono zatem odsetki dzieci u których odnotowano ponad 4- oraz 32-krotny wzrost stężenia przeciwciał anty-PT oraz anty-FHA.

**Tabela 103.**

Wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji przed i po podaniu szczepionki DTPa -IPV//PRP~T stosowanej w ramach szczepienia uzupełniającego (Carlsson 1998, Mallet 2004, Dutta 2009, Li 2011)

Rodzaj przeciwciał		DTPa-IPV//PRP~T									
		Carlsson 1998		Mallet 2004		Dutta 2009		Li 2011 Grupa A, %		Li 2011 Grupa B, %	
		przed szczepie- niem uzupełnia- jącym, % (95% CI)	po szczepie- niu uzupełnia- jącym, % (95% CI)	po szczepie- niu uzupełnia- jącym % (95% CI)	przed szczepie- niem przypomina- jącym, % (95% CI)	przed szczepie- niem uzupełnia- jącym, % (95% CI)	po szczepie- niu uzupełnia- jącym, % (95% CI)	przed szczepie- niem uzupełnia- jącym, % (95% CI)	po szczepie- niu uzupełnia- jącym, %(95% CI)	przed szczepie- niem uzupełnia- jącym, % (95% CI)	po szczepie- niu uzupeł- nia- jącym, %(95% CI)
Anty- błonica	≥0,01 UI/mL	N=71 96,4	N=71 100	N=69 100	N=228 95	82,3 (76,3-87,4)	100,0 (98,2-100,0)	100,0 (98,5- 100,0)	100,0 (98,5- 100,0)	100,0 (98,4- 100,0)	100,0 (98,5- 100,0)
	≥0,10 UI/mL	N=71 27,0	N=71 58,8	N=69 97	N=228 28	14,1 (9,6-19,8)	98,0 (95-99,5)	65,6 (59,4- 71,5)	100,0 (98,5- 100,0)	77,8 (71,9- 83,0)	100,0 (98,5- 100,0)
Anty- tężec	≥0,01 UI/mL	N=112 97,3	N=114 100	N=70 100	N=226 99	100 (98-100)	100,0 (98,2-100,0)	100,0 (98,5- 100,0)	100,0 (98,5- 100,0)	100,0 (98,4- 100,0)	100,0 (98,5- 100,0)
	≥0,10 UI/mL	N=112 80,4	N=114 96,5	N=70 100	N=226 47	84,2 (78,2-89,2)	100,0 (98,2-100,0)	99,6 (97,8- 100,0)	100,0 (98,5- 100,0)	99,6 (97,6- 100,0)	100,0 (98,5- 100,0)
Anty-polio typ I		bd	bd	N=71 100	N=229 94	98,4 (95,5-99,7)	100,0 (98,2-100,0)	94,0 (90,3- 96,6)	100,0 (98,5- 100,0)	93,9 (90,0- 96,6)	100,0 (98,5- 100,0)
Anty-polio typ II		bd	bd	N=71 100	N=230 96	97,9 (94,6-99,4)	100,0 (98,1-100,0)	88,4 (83,8- 92,1)	100,0 (98,5- 100,0)	89,5 (84,8- 93,2)	100,0 (98,5- 100,0)
Anty-polio typ III		bd	bd	N=71 100	N=230 96	98,4 (95,5-99,7)	100,0 (98,1-100,0)	87,6 (82,9- 91,4)	100,0 (98,5- 100,0)	89,1 (84,3- 92,8)	100,0 (98,5- 100,0)

Rodzaj przeciwciał		DTPa-IPV//PRP~T										
		Carlsson 1998		Mallet 2004		Dutta 2009		Li 2011 Grupa A, %		Li 2011 Grupa B, %		
		przed szczepie- niem uzupełnia- jącym, % (95% CI)	po szczepie- niu uzupełnia- jącym, % (95% CI)	po szczepie- niu uzupełnia- jącym % (95% CI)	przed szczepie- niem przypomina- jącym, % (95% CI)	przed szczepie- niem uzupełnia- jącym, % (95% CI)	po szczepie- niu uzupełnia- jącym, % (95% CI)	przed szczepie- niem uzupełnia- jącym, % (95% CI)	po szczepie- niu uzupełnia- jącym, %(95% CI)	przed szczepie- niem uzupełnia- jącym, % (95% CI)	po szczepie- niu uzupeł- nia- jącym, %(95% CI)	
Anty-PRP	0,15 µg/ml	N=115 80,0	N=114 100	N=70 100	N=229 97	90,0 (85-93,8)	100,0 (98,2-100,0)	99,6 (97,8- 100,0)	100,0 (98,5- 100,0)	100,0 (98,4- 100,0)	100,0 (98,5- 100,0)	
	1,0 µg/ml	N=115 16,5	N=114 99,1	N=70 100	N=229 60	60,0 (52,9-66,8)	99,5 (97,3-100,0)	74,0 (68,1- 79,3)	100,0 (98,5- 100,0)	74,8 (68,7- 80,3)	100,0 (98,5- 100,0)	
<b>Odpowiedź na szczepienie</b>												
Anty- krztu- siec	Anty- -PT	≥4-	N=114 95	bd	N=69 100	N=232 41	96,8 (93,2-98,8)		bd	97,6 (93,8- 98,6)	bd	95,2 (90,0- 96,6)
		≥32-	N=114 27	N=114 100	bd		bd		bd	bd	bd	bd
	Anty- -FHA	≥4	N=115 100	bd	bd		91,7 (86,8-95,2)		bd	89,9 (84,7- 92,8)	bd	85,5 (79,0- 88,8)
		≥32	N=115 57	N=115 100	bd		bd		bd	bd	bd	bd

Tabela 104.

Wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji przed i po podaniu szczepionki DTPa -IPV//PRP~T stosowanej w ramach szczepienia uzupełniającego (*Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011, Panchareon 2012*)

Rodzaj przeciwciał		DTPa-IPV//PRP~T							
		Thisyakorn 2010		Madhi 2011		Panchareon 2012		Tregnaghi 2011	
		przed szczepie- niem uzupełnia- jącym, %	po szczepieniu uzupełnia- jącym, %	przed szczepieniem uzupełnia- jącym, %	po szczepieniu uzupełnia- jącym, %	po szczepieniu uzupełnia- jącym % N=161	przed szczepieniem przypomina- jącym, % N=123	przed szczepieniem uzupełnia- jącym, %	po szczepieniu uzupełnia- jącym, %
Anty- błonica	≥0,01 UI/mL	72,7 (65,1-79,4)	100,0 (97,7-100,0)	95,7 (90,3-98,6)	100,0 (97,9-100,0)	100 (97,7-100)	92,7 (86,6-96,6)	74,7 (68,4-80,3)	100,0 (98,3-100,0)
	≥0,10 UI/mL	12,4 (7,8-18,5)	95,0 (90,4-97,8)	12,8 (7,4-20,3)	100,0 (97,9-100,0)	95,0 (90,4-97,8)	60,2 (50,9-68,9)	5,9 (3,2-9,8)	96,8 (93,6-98,7)
Anty- tężec	≥0,01 UI/mL	100 (97,7-100)	100,0 (97,7-100,0)	100,0 (97,6-100,0)	100,0 (97,9-100,0)	100 (97,7-100)	100 (97,0-100)	100 (98,2-100)	100,0 (98,3-100,0)
	≥0,10 UI/mL	88,8 (82,9-93,2)	100,0 (97,7-100,0)	70,9 (62,9-78,0)	100,0 (97,9-100,0)	100 (97,7-100)	99,2 (95,5-100,0)	72,7 (66,2-78,5)	100,0 (98,3-100,0)
Anty-polio typ I		97,5 (93,8-99,3)	100,0 (97,7-100,0)	100,0 (97,3-100,0)	100,0 (97,8-100,0)	100 (97,7-100)	100,0 (96,7-100)	100 (98,2-100)	100 (98,3-100)
Anty-polio typ II		99,4 (96,6-100)	100,0 (97,7-100,0)	97,2 (93,0-99,2)	100,0 (97,9-100,0)	100 (97,7-100)	100 (96,7-100)	99,5 (97,3-100,0)	100 (98,3-100)
Anty-polio typ III		95,0 (90,4-97,8)	100,0 (97,7-100,0)	100,0 (97,2-100,0)	100,0 (97,8-100,0)	100 (97,7-100)	100 (96,7-100)	98,0 (95,0-99,5)	100 (98,2-100)
Anty-PRP	0,15 µg/ml	94,4 (89,7-97,4)	100,0 (97,7-100,0)	65,7 (58,2-72,7)	100,0 (97,9-100,0)	100 (97,7-100)	bd	75,6 (69,3-81,1)	100 (98,3-100)
	1,0 µg/ml	57,1 (49,1-64,9)	99,4 (96,6-100,0)	25,1 (18,9-32,2)	97,7 (94,3-99,4)	99,4 (96,6-100,0)	bd	18,4 (13,5-24,2)	99,5 (97,4-100,0)
<b>Odpowiedź na szczepienie</b>									
⊂ N ⊕	Anty- ≥4-	96,3 (92,1-98,6)*		98,4 (94,4-99,8)*		96,3 (92,1-98,6)*		95,7 (91,9-98,0)*	

Wysokoskojarzone szczepionki: Infanrix®-IPV/Hib ██████████ stosowane u dzieci do 36 miesiąca życia  
- przegląd systematyczny

Rodzaj przeciwciał			DTPa-IPV//PRP~T							
			Thisyakorn 2010		Madhi 2011		Panchareon 2012		Tregnaghi 2011	
			przed szczepie- niem uzupełnia- jącym, %	po szczepieniu uzupełnia- jącym, %	przed szczepieniem uzupełnia- jącym, %	po szczepieniu uzupełnia- jącym, %	po szczepieniu uzupełnia- jącym % N= 161	przed szczepieniem przypomina- jącym, % N= 123	przed szczepieniem uzupełnia- jącym, %	po szczepieniu uzupełnia- jącym, %
PT	≥32	-	-	-	-	-	-	-		
	≥4	93,1 (88,0-96,5)*	95,7 (90,8-98,4)*	93,1 (88,0-96,5)*	94,0 (89,9-96,7)*					
	≥32	-	-	-	-					

\*w porównaniu z wartościami sprzed iniekcji



Spośród dzieci biorących udział w badaniu *Mallet 2004* ponad 95% wykazywało ochronę przeciw błonicy, tężcowi oraz polio w okresie 4 lat po szczepieniu uzupełniającym. Jednakże, uzyskane wyniki wskazują na postępujący spadek poziomu przeciwciał, na co wskazuje niski odsetek dzieci, u których utrzymywał się poziom przeciwciał odpowiedzialny za ochronę długoterminową (dla błonicy i tężca – poziom przeciwciał  $\geq 0,10$  UI/ml).

W badaniu *Pancharoen 2012* poziom seroprotekcji uzyskany po podaniu szczepionki Pentaxim® utrzymywał się w całej populacji tylko w odniesieniu do tężca oraz polio. W pozostałych przypadkach miano wskazujące na ochronę przed chorobą uzyskano u 90% szczepionych. Uzyskane wyniki wskazują na postępujący spadek poziomu przeciwciał, zmniejszając ochronę długoterminową.

#### **9.4.1. Średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał (GMC/GMT)**

##### **9.4.1.1. GMC/GMT uzyskane po podaniu 3 dawek szczepienia pierwotnego**

Poniżej zestawiono w formie tabeli wartości GMC/GMT, analizowane 1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego, w odpowiedzi na każdy z analizowanych komponentów (antygenów) preparatu we włączonych do analizy badaniach.

**Tabela 105.**

**GMC/GMT(średnia geometryczna stężenia przeciwciał/średnia geometryczna miana przeciwciał) przed oraz po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa-IPV//PRP~T w schemacie szczepienia pierwotnego.**

DTPa-IPV//PRP~T								
Badanie	Carlsson 1998		Li 2011 – Grupa A		Li 2011 – Grupa B		Yüksel 2012	
	przed podaniem szczepionki	po podaniu szczepionki	przed podaniem szczepionki (95%CI)	po podaniu szczepionki (95%CI)	przed podaniem szczepionki (95%CI)	po podaniu szczepionki (95%CI)	6 msc po szczepieniu pierwotnym	
Anty-błonica, (IU/ml)	bd	1,21	0,010 (0,010-0,012)	0,431 (0,405-0,459)	0,010 (0,009-0,011)	0,516 (0,489-0,544)	-	
Anty-tężec, (IU/ml)	bd	0,41	0,02 (0,02-0,02)	2,88 (2,79-2,98)	0,02 (0,02-0,02)	3,02 (2,92-3,12)	-	
Anty-polio typ I, (1/rozcieńczenie)	bd	677	7,7 (6,7-8,8)	322,5 (281,1-369,9)	8,1 (7,0-9,5)	299,2 (258,9-345,9)	-	
Anty-polio typ II, (1/rozcieńczenie)	bd	896	6,1 (5,5-6,7)	166,3 (144,7-191,0)	6,6 (5,8-7,6)	160,1 (138,2-185,5)	-	
Anty-polio typ III, (1/rozcieńczenie)	bd	949	4,9 (4,5-5,3)	587,5 (506,8-681,0)	5,1 (4,7-5,5)	525,5 (451,8-611,2)	-	
Anty-krztusiec, (EU/ml)	Anty-PT	2,6	75,1	1,9 (1,7-2,0)	98,4 (93,7-103,4)	1,9 (1,7-2,0)	101,5 (96,3-107,0)	-
	Anty-FHA	4,9	149,2	3,7 (3,4-4,1)	92,9 (87,8-98,3)	4,0 (3,6-4,3)	103,6 (97,9-109,5)	-
Anty-PRP (µg/ml)	bd	1,53	0,06 (0,05-0,07)	4,31 (3,71-5,02)	0,05 (0,05-0,06)	6,32 (5,52-7,23)	0,90	

#### 9.4.1.2. GMC/GMT po podaniu szczepienia uzupełniającego

Poniżej zestawiono w formie tabeli wartości GMC/GMT w odpowiedzi na każdy z analizowanych komponentów (antygenów) preparatu w analizowanych publikacjach. W celach porównawczych w tabeli przedstawiono również wartości ww. wielkości oznaczone przed podaniem szczepienia uzupełniającego.

**Tabela 106.**

**GMC/GMT(średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał) przed oraz po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki DTPa-IPV//PRP~T**

DTPa-IPV//PRP~T													
Badanie	Carlsson 1998		Carlsson 1998		Mallet 2004*		Mallet 2004*		Li 2011 – Grupa A	Li 2011 – Grupa A	Li 2011 – Grupa B*	Li 2011 – Grupa B*	
	przed podaniem szczepionki		po podaniu szczepionki		przed podaniem szczepionki (95%CI)		po podaniu szczepionki (95%CI)		przed podaniem szczepionki (95%CI)	po podaniu szczepionki (95%CI)	przed podaniem szczepionki (95%CI)	po podaniu szczepionki (95%CI)	
	N	GMC	N	GMC	N	GMT	N	GMT	GMT	GMT	GMT	GMT	
Anty-błonica (IU/ml)	111	0,05	114	1,19	69	1,07 (0,82-1,40)	228	0,05 (0,04-0,06)	0,122 (0,115-0,129)	1,399 (1,291-1,516)	0,137 (0,128-0,147)	1,583 (1,459-1,719)	
Anty-tężec (IU/ml)	112	0,20	114	4,67	70	7,47 (6,16-9,06)	226	0,09 (0,08-0,11)	0,49 (0,46-0,53)	6,19 (5,82-6,57)	0,54 (0,50-0,58)	6,13 (5,79-6,49)	
Anty-polio typ I (1/rozcieńczenie)	114	76	114	2318	71	2359,45 (1685,43-3303,00)	229	57,79 (46,98-71,08)	53,2 (45,2-62,7)	2405, (2142,8-2701,0)	59,0 (49,7-70,2)	2365,3 (2114,5-2645,8)	
Anty-polio typ II (1/rozcieńczenie)	114	107	114	2685	71	2760,37 (2093,08-3640,38)	230	77,59 (63,34-95,05)	52,2 (42,5-64,1)	1688,3 (1498,6-1902,1)	62,2 (49,2-78,5)	1566,0 (1395,5-1757,3)	
Anty-polio typ III (1/rozcieńczenie)	114	141	114	3785	71	3980,34 (3115,19-5085,75)	230	122,98 (100,56-150,40)	68,3 (55,2-84,4)	4223,4 (3713,9-4802,8)	68,0 (54,0-85,7)	4048,9 (3539,1-4632,0)	
Anty-krztusiec (EU/ml)	Anty-PT	114	19,7	115	134,4	69	136,85 (117,23-159,75)	232	2,71 (2,28-3,21)	2,18 (1,86-2,55)	194,4 (182,8-206,8)	14,9 (13,8-16,1)	198,1 (185,4-211,6)
	Anty-FHA	115	43,7	115	256,0	70	282,33 (236,07-337,64)	232	43,32 (36,25-51,78)	13,6 (12,6-14,6)	131,5 (124,0-139,5)	14,2 (12,7-15,9)	137,9 (130,0-146,3)

Wysokoskojarzone szczepionki: Infanrix®-IPV/Hib ██████████ stosowane u dzieci do 36 miesiąca życia  
- przegląd systematyczny

DTPa-IPV//PRP~T														
Badanie	Carlsson 1998		Carlsson 1998		Mallet 2004*		Mallet 2004*		Li 2011 – Grupa A		Li 2011 – Grupa A		Li 2011 – Grupa B*	
	przed podaniem szczepionki		po podaniu szczepionki		przed podaniem szczepionki (95%CI)		po podaniu szczepionki (95%CI)		przed podaniem szczepionki (95%CI)		po podaniu szczepionki (95%CI)		przed podaniem szczepionki (95%CI)	
	N	GMC	N	GMC	N	GMT	N	GMT	GMT	GMT	GMT	GMT	GMT	GMT
Anty-PRP (µg/ml)	115	0,38	114	12,75	70	31,32 (23,83-41,16)	229	1,55 (1,30-1,86)	12,0 (10,7-13,3)	61,81 (54,35-70,29)	2,65 (2,26-3,11)	81,86 (71,82-93,30)		

\*po podaniu dawki uzupełniającej, przed podaniem dawki przypominającej.

Tabela 107.

GMC/GMT(średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał) przed oraz po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki DTPa-IPV//PRP~T-cd

DTPa-IPV//PRP~T											
Badanie	Dutta 2009		Thisyakorn 2010		Madhi 2011		Tregnaghi 2011		Panchareun 2012*		
	przed podaniem szczepionki (95% CI)	po podaniu szczepionki (95% CI)	przed podaniem szczepionki (95% CI)	po podaniu szczepionki (95% CI)	przed podaniem szczepionki (95% CI)	po podaniu szczepionki (95% CI)	przed podaniem szczepionki (95% CI)	po podaniu szczepionki (95% CI)	przed podaniem szczepionki (95% CI)	po podaniu szczepionki (95% CI)	
	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	
Anty-blonica (IU/ml)	0,028 (0,023-0,034)	3940 (3286-4723)	0,02 (0,02-0,03)	2,67 (0,10-014)	0,04 (0,03-0,05)	3,72 (31,8-4,35)	0,018 (0,015-0,022)	2,11 (1,74-2,56)	2,67 (0,10-0,14)	0,15 (0,109-0,204)	

DTPa-IPV//PRP~T											
Badanie	Dutta 2009		Thisyakorn 2010		Madhi 2011		Tregnaghi 2011		Panchareon 2012*		
	przed podaniem szczepionki (95% CI)	po podaniu szczepionki (95% CI)	przed podaniem szczepionki (95% CI)	po podaniu szczepionki (95% CI)	przed podaniem szczepionki (95% CI)	po podaniu szczepionki (95% CI)	przed podaniem szczepionki (95% CI)	po podaniu szczepionki (95% CI)	przed podaniem szczepionki (95% CI)	po podaniu szczepionki (95% CI)	
	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	
Anty-tężec (IU/ml)	0,29 (0,24-0,34)	13,91 (12,51-15,46)	0,30 (0,26-0,35)	9,99 (8,97-11,13)	0,17 (0,15-0,20)	9,23 (8,10-10,51)	0,171 (0,153-0,192)	4,54 (4,07-5,03)	9,99 (8,97-11,13)	0,65 (0,556-0,796)	
Anty-polio typ I (1/rozcieńczenie)	334,4 (249,6-448,1)	7777,0 (6705,8-9019,3)	166,46 (130,17-212,87)	4620,75 (3901,03-5473,27)	233,85 (166,86-327,73)	8928,86 (7639,93-10435,25)	232 (193-279)	9996 (8521-11725)	4620,75 (3901,03-5473,27)	586 (461-744)	
Anty-polio typ II (1/rozcieńczenie)	357,4 (263-485,7)	8638,3 (7352,4-10149,1)	250,01 (198,31-315,18)	6086,64 (5179,62-7152,49)	302,95 (217,92-421,16)	6608,29 (5633,93-7751,59)	292 (234-366)	11229 (9574-13170)	6086,64 (5179,62-7152,49)	700 (547-895)	
Anty-polio typ III (1/rozcieńczenie)	271,9 (207,1-357,0)	11523,6 (9785,4-413570,1)	156,07 (121,15-201,06)	5596,51 (4598,79-6810,69)	360,10 (254,69-509,15)	12119,89 (10247,37-14334,58)	223 (174-284)	14482 (12067-17380)	5596,51 (4598,79-6810,69)	462 (354-603)	
Anty-krztusiec (EU/ml)	Anty-PT	11,7 (10,1-13,6)	353,1 (320,9-388,6)	14,01 (11,98-16,37)	307,35 (281,01-336,16)	11,21 (9,64-13,05)	465,51 (419,47-516,61)	12,9 (11,3-14,7) <sup>1</sup>	325 (292-362)	307,35 (281,01-336,16)	10,9 (9,11-13,1)
	Anty-FHA	18,2 (15,1-21,9)	363,4 (324,2-407,3)	13,94 (11,70-16,60)	271,86 (246,91-299,32)	12,89 (10,41-15,96)	520,35 (465,28-581,95)	19,0 (16,7-21,6)	333 (305-363)	271,86 (246,91-299,32)	24,3 (19,7-29,9)

DTPa-IPV//PRP~T										
Badanie	Dutta 2009		Thisyakorn 2010		Madhi 2011		Tregnaghi 2011		Panchareon 2012*	
	przed podaniem szczepionki (95% CI)	po podaniu szczepionki (95% CI)	przed podaniem szczepionki (95% CI)	po podaniu szczepionki (95% CI)	przed podaniem szczepionki (95% CI)	po podaniu szczepionki (95% CI)	przed podaniem szczepionki (95% CI)	po podaniu szczepionki (95% CI)	przed podaniem szczepionki (95% CI)	po podaniu szczepionki (95% CI)
	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC	GMT/GMC
<b>Anty-PRP (µg/ml)</b>	1,75 (1,34-2,29)	70,56 (60,22-82,67)	1,21 (0,98-1,50)	62,23 (52,81-73,33)	0,35 (0,26-0,46)	47,01 (37,70-58,62)	0,326 (0,270-0,394)1	41,4 (35,0-48,8)	bd	bd

\*po podaniu dawki uzupełniającej, przed podaniem dawki przypominającej

W badaniu *Li 2011* u wszystkich dzieci GMT wzrósł znacząco po otrzymaniu szczepienia uzupełniającego w porównaniu do wartości GMT przed szczepieniem.

## **9.5. Bezpieczeństwo**

### **9.5.1. Definicje punktów końcowych**

Autorzy badania *Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Li 2011 oraz Tregnaghi 2011* przedstawili informację, iż rodzice/opiekunowie dzieci odnotowywali wystąpienie, czas trwania oraz nasilenie spodziewanych odczynów poszczepiennych spodziewanych odczynów poszczepiennych: miejscowych - ból, zaczerwienienie i obrzęk oraz uogólnionych - gorączka, wymioty, nadmierny płacz, senność, utrata apetytu oraz drażliwość.

W poniższej tabeli przedstawiono definicje stopni nasilenia analizowanych w badaniu niepożądanych odczynów poszczepiennych.

**Tabela 108.**  
**Definicje niepożądanych odczynów poszczepiennych (Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011, Tregnaghi 2011)**

Parametr	Stopień nasilenia	Definicja	Dutta 2009	Thisyakorn 2010	Li 2011	Madhi 2011	Tregnaghi 2011
<b>Zaczerwienienie oraz obrzęk</b>	<b>łagodne</b>	zaczerwienienie o rzeczywistej średnicy <1,5 cm w miejscu iniekcji z towarzyszącym obrzękiem	zaczerwienienia o średnicy <2,5 mm	Zaczerwienienia o średnicy <2,5 mm	+	bd	Zaczerwienienia o średnicy <2,5 mm
	<b>średnie</b>	zaczerwienienie o rzeczywistej średnicy ≥1,5 cm do < 3 cm w miejscu iniekcji z towarzyszącym obrzękiem	zaczerwienienie o średnicy od 2,5 mm do 5,0 mm	Zaczerwienienie o średnicy od 2,5 mm do 5,0 mm	+	bd	Zaczerwienienie o średnicy od 2,5 mm do 5,0 mm
	<b>poważne</b>	zaczerwienienie o rzeczywistej średnicy ≥ 3 cm w miejscu iniekcji z towarzyszącym obrzękiem	zaczerwienienie od średnicy powyżej 5 mm	Zaczerwienienie od średnicy powyżej 5 mm	+	Zaczerwienienie od średnicy >5 mm	Zaczerwienienie od średnicy powyżej 5 mm
<b>Gorączka</b>	<b>łagodne</b>	temperatura ciała ≥37,1 °C - 37,5 °C	37,4 °C - 37,9 °C	bd	+	bd	38 °C - 38,5 °C
	<b>średnie</b>	temperatura ciała ≥37,6 °C - 39 °C	38 °C - 38,9 °C	bd	+	bd	38,6 °C - 39,5 °C
	<b>poważne</b>	temperatura ciała ≥39 °C	+	+	+	+	≥39,6 °C
<b>Wymioty</b>	<b>łagodne</b>	1 zdarzenie/24 h	bd	bd	+	bd	+
	<b>średnie</b>	2-5 zdarzeń/24 h	bd	bd	+	bd	
	<b>poważne</b>	≥ 6 zdarzeń/24 h lub konieczność nawodnienia pozajelitowego	bd	bd	+	+	+
<b>Niepohamowany płacz</b>	<b>łagodne</b>	płacz trwający < 1h	bd	bd	+	bd	+
	<b>średnie</b>	płacz trwający 1 - 3h	bd	bd	+	bd	
	<b>poważne</b>	płacz trwający > 3h	bd	+	+	+	+
<b>Ból/wrażliwość</b>	<b>łagodne</b>	mała reakcja dziecka na dotyk miejsca iniekcji	+	bd	+	bd	+
	<b>poważne</b>	płacz w momencie poruszania kończyną	+	bd	+	bd	



Wysokoskojarzone szczepionki: Infanrix®-IPV/Hib ██████████ stosowane u dzieci do 36 miesiąca życia  
- przegląd systematyczny

Parametr	Stopień nasilenia	Definicja	Dutta 2009	Thisyakorn 2010	Li 2011	Madhi 2011	Tregnaghi 2011
	<b>poważne</b>	placz w momencie poruszania kończyną lub ograniczona ruchomość kończyn	+	+	+	+	+
<b>Drażliwość</b>	<b>łagodne</b>	rozdrażnione dziecko łatwe do uspokojenia	bd	bd	+	bd	+
	<b>średnie</b>	dziecko wymaga zwiększonej uwagi	bd	bd	+	bd	
	<b>poważne</b>	rozdrażnienie objawiające się niepoahamowanym płaczem	bd	+	+	+	+
<b>Senność</b>	<b>łagodne</b>	senność większa niż zazwyczaj, mniejsze zainteresowanie otoczeniem	bd	bd	+	bd	+
	<b>średnie</b>	brak zainteresowania otoczeniem, niewybudzanie się na posiłki	bd	bd	+	bd	
	<b>poważne</b>	senność trwająca prawie cały czas, trudności w budzeniu	bd	+	+	+	+
<b>Utrata apetytu</b>	<b>łagodne</b>	zmniejszony apetyt	bd	bd	+	bd	brak apetytu na 1-2 posiłki dziennie
	<b>średnie</b>	brak apetytu na 1 lub posiłki dziennie	bd	bd	+	bd	
	<b>poważne</b>	brak apetytu na $\geq 3$ posiłki; nieprzyjmowanie większości posiłków	bd	+	+	+	+

W badaniu *Carlsson 1998* przedstawiono informację, iż rodzice/opiekunowie dzieci odnotowywali wystąpienie niepożądanych odczynów poszczepiennych, takich jak: temperatura ciała mierzona w odbycie, przyjmowane leki, zaczerwienienie/obrzęk ( $\geq 2$  cm), niepohamowany płacz (trwający ponad 3 godziny), senność, drażliwość, wymioty, biegunka oraz ogólny dyskomfort w okresie 3 dni po szczepieniu.

W badaniu *Lagos 1998* rodzice/opiekunowie dzieci przez 3 dni po każdej dawce szczepienia zapisywali wystąpienie wymiotów, biegunki, drażliwości, niepohamowanego płaczu, oraz senności, mierzyli temperaturę ciała dziecka o godzinie 19, oraz odnotowywali wystąpienie innych niespodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych, jak również podawanie dzieciom leków. W przypadku wystąpienia gorączki  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  lub dużej drażliwości możliwe było podawanie leków przeciwgorączkowych. W 1, 2, 3 dniu po szczepieniu pracownicy ośrodków sprawdzali odnotowane przez rodziców niepożądane odczyny poszczepienne oraz oceniali zaczerwienienie i obrzęk w miejscu iniekcji. Hospitalizacja w okresie do 60 dni po szczepieniu uzupełniającym mogła zostać uznana za ciężki niepożądany odczyn poszczepienny.

**Tabela 109.**  
**Zakresy czasowe, w których rejestrowano poszczególne odczyny poszczepienne (*Carlsson 1998, Lagos 1998, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011, Tregnaghi 2011*)**

Badanie	Natychmiastowe niepożądane odczyny poszczepienne	Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne
<b>DTPa-IPV//PRP~T - szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające</b>				
<b>Carlsson 1998</b>	bd	do 3 dni po szczepieniu	bd	bd
<b>Lagos 1998</b>	30 minut po szczepieniu	do 3 dni po szczepieniu	bd	przez cały okres trwania badania
<b>Dutta 2009</b>	30 minut po szczepieniu	do 8 dni po szczepieniu	do 30 dni po iniekcji	do 30 dni po iniekcji
<b>Thisyakorn 2010</b>	30 minut po szczepieniu	do 7 dni po szczepieniu	do 30 dni po iniekcji	przez cały okres trwania badania
<b>Li 2011</b>	30 minut po szczepieniu	do 7 dni po szczepieniu	do 30 dni po iniekcji	przez cały okres trwania badania
<b>Madhi 2011</b>	30 minut po szczepieniu	do 8 dni po szczepieniu	bd	przez cały okres trwania badania
<b>Tregnaghi 2011</b>	30 minut po szczepieniu	do 7 dni po szczepieniu	bd	przez cały okres trwania badania

Ze względu na graficzny sposób przedstawienia wyników w publikacji *Lagos 1998*, autorzy niniejszego opracowania nie przedstawiają szczegółowych danych dotyczących reaktywności w analizowanej grupie dzieci. W badaniu *Mallet 2004* oraz badaniu *Pancharoen 2012* reaktywność analizowana była po podaniu szczepienia przypominającego – szczepionki *Tetravac* – i nie zostało przedstawione w niniejszym raporcie ze względu na nieadekwatną interwencję. W badaniu *Yuksef 2012* nie przedstawiono wyników dotyczących bezpieczeństwa stosowania analizowanych szczepionek. W pozostałych badaniach tj. *Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011 oraz Tregnaghi 2011* prezentują wyniki dotyczące reaktywności po podaniu trzech dawek szczepionki *Pantaxim®* wraz z HBV jako szczepienia pierwotnego, jak również samej szczepionki *Pantaxim®* stosowanej

jako szczepienie uzupełniające. Wyniki dotyczące rekatogenooci po podaniu trzech pierwszych dawek opisano w rozdziale 9, podczas gdy wyniki po podaniu dawki uzupełniającej, gdzie stosowano samą szczepionkę Pentaxim® w niniejszym rozdziale.

### 9.5.2. Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne

Szczegółowe informacje dotyczące rejestrowanych w trakcie badań ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 110.**  
**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym (Li 2011)**

Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne	Li 2011 grupa A (N = 264)	Li 2011 grupa B (N = 243)
<b>Ogółem, n (%)</b>	6 (2,3)	7 (2,9)
<b>Zgony, n (%)</b>	0 (0,0)	1 (0,4*)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wśród dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne odnotowano wystąpienie dwóch infekcji górnych dróg oddechowych, które w opinii badaczy zostały uznane za związane ze szczepieniem, natomiast zdaniem sponsora badania ww. odczyny niepożądane należy uznać za niezwiązane ze szczepieniem. Jedno dziecko z grupy B zmarło w następstwie ciężkiego niepożądanego odczynu poszczepiennego (ostra białaczka monocytarna). Dwoje dzieci z grupy A zostało wycofanych z badania z powodu wystąpienia ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych.

**Tabela 111.**  
**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu uzupełniającym (Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011, Tregnaghi 2011)**

Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne	Dutta 2009 (N=207)	Thisyakorn 2010 (N=164)	Li 2011 grupa A (N = 255)	Li 2011 grupa B (N = 233)	Madhi 2011 (N=180)	Tregnaghi 2011 (N=223)
<b>Ogółem, n (%)</b>	1 (0,5)*	3 (1,8%)*	2 (0,8)	1 (0,4)	bd	1*(0,4)
<b>Związane ze szczepionką, n (%)</b>	bd	bd	0 (0,0)	0 (0,0)	bd	1 (0,4)*
<b>Zgony, n (%)</b>	bd	0 (0,0)	bd	bd	bd	0 (0,0)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Autorzy publikacji *Carlsson 1998* podają, iż nie odnotowano wystąpienia epizodów hipotoniczno-hiporeaktywnych, drgawek oraz przypadków nietypowego i trudnego do ukojenia płaczu w okresie trwania badania. 46 niepożądanych odczynów poszczepiennych zakwalifikowano jako ciężkie. Odnotowano wystąpienie jednego zgonu w okresie 56 h po przyjęciu pierwszej dawki szczepienia – zespół nagłej śmierci niemowlęcia (SIDS) oraz 45 przypadków hospitalizacji, które w większości wynikały z infekcji układu oddechowego (17 przypadków) oraz niezytu żołądka i jelit i/lub

problemów z karmieniem (10 przypadków). Żadne z ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych nie zostało uznane za związane ze szczepieniem.

W badaniu *Lagos 1998* nie odnotowano żadnych natychmiastowych odczynów poszczepiennych. Nie odnotowano również przypadków niepożądanego płaczu, epizodów hipotoniczno hiporeaktywnych ani drgawek. W okresie szczepienia pierwotnego wystąpiło 56 przypadków ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych, które dotyczyły 37 dzieci (z których 2 dzieci zmarło). Zgony wystąpiły w grupach dzieci, które nie zostały włączone do niniejszej analizy ze względu na nieadekwatną interwencję. Żadne z ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych nie zostało uznane za związane ze szczepieniem.

W próbie klinicznej *Dutta 2009* odnotowano łącznie jeden przypadek ciężkiego niepożądanego odczynu poszczepiennego tj. płatowego zapalenia płuc, które ustąpiło po zastosowanym leczeniu.

W badaniu *Thisyakorn 2010* łącznie odnotowano wystąpienie trzech NOP o charakterze ciężkim. Żadne z niepożądanych odczynów nie zostało ocenione, jako związane ze szczepieniem. U jednego szczepionego odnotowano wystąpienie ataku astmy pierwszego dnia po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki. U kolejnych dwóch szczepionych zaobserwowano wystąpienie zapalenia płuc o charakterze wirusowym (1 dziecko) oraz drgawek gorączkowych (2 dziecko). Oba przypadki wystąpiły 10 dnia po podaniu dawki szczepionki.

W badaniu *Li 2011* po podaniu szczepienia uzupełniającego, dwoje dzieci (0,8%) z grupy A oraz jedno dziecko (0,4%) z grupy B doświadczyło ciężkiego niepożądanego odczynu poszczepiennego. W przypadku wystąpienia SAE dziecko było hospitalizowane. Wszystkie ciężkie NOP zostały przez badaczy jak i przez sponsora zakwalifikowane jako niezwiązane ze szczepieniem, każde z dzieci po leczeniu wróciło do udziału w badaniu.

W badaniu *Madhi 2011* nie podano informacji dotyczącej częstości występowania ciężkich odczynów poszczepiennych.

### 9.5.3. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W tabelach poniżej przedstawiono informacje dotyczące spodziewanych miejscowych odczynów poszczepiennych raportowanych po podaniu szczepionki DTPa-IPV//PRP~T.

**Tabela 112.**  
**Liczby i odsetki iniekcji szczepionki DTPa-IPV//PRP~T, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (Li 2011)**

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Li 2011, Grupa A, N=777</i>	<i>Li 2011, Grupa B, N=721</i>
<b>Ogółem, % (n)</b>	<b>ogółem</b>	35,3 (274)	33,8 (244)
	<b>poważne</b>	1,2 (9)	1,0 (7)
<b>Ból, % (n)</b>	<b>ogółem</b>	26,4 (205)	25,0 (180)
	<b>poważne</b>	0,1 (1)	0,0 (0,0)
<b>Zaczerwienienie/rumień, % (n)</b>	<b>ogółem</b>	20,8 (162)	19,8 (143)
	<b>poważne</b>	0,4 (3)	1,0 (7)

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Li 2011, Grupa A, N=777</i>	<i>Li 2011, Grupa B, N=721</i>
<b>Obrzęk, % (n)</b>	<b>ogółem</b>	13,6 (106)	11,9 (86)
	<b>poważne</b>	0,9 (7)	0,1 (1)

Najczęstszym miejscowym niepożądanym odczynem poszczepiennym w badaniu *Li 2011* był ból w miejscu iniekcji.

**Tabela 113.**  
 Liczby i odsetki iniekcji szczepionki DTPa-IPV//PRP~T, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (*Carlsson 1998*)

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne	<i>Carlsson 1998</i>	
<b>Zaczerwienienie/ rumień, n*/N (%)</b>	<b>1 dawka</b>	1/118 (0,8)
	<b>2 dawka</b>	1/117 (0,9)
	<b>3 dawka</b>	7/117 (6,0)
	<b>dawka uzupełniająca</b>	11/116 (9,5)
<b>Obrzęk, n*/N (%)</b>	<b>1 dawka</b>	4/118 (3,4)
	<b>2 dawka</b>	4/117 (3,6)
	<b>3 dawka</b>	9/117 (7,7)
	<b>dawka uzupełniająca</b>	12/116 (10,3)
<b>Brak miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych, n*/N (%)</b>	<b>1 dawka</b>	114/118 (96,6)
	<b>2 dawka</b>	109/117 (92,9)
	<b>3 dawka</b>	106/117 (90,6)
	<b>dawka uzupełniająca</b>	100/116 (86,2)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Z danych przedstawionych w powyżej tabeli wynika, iż wraz z kolejnymi dawkami szczepienia nieznacznie zwiększała się częstość występowania miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych.

**Tabela 114.**  
 Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne po dawce uzupełniającej szczepionki DTPa-IPV//PRP~T (*Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011, Tregnagh 2011*)

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Dutta 2009</i> N=207	<i>Thisyakorn 2010</i> N=164	<i>Li 2011</i> Grupa A, N=251	<i>Li 2011</i> Grupa B, N=233	<i>Madhi 2011</i> N=180	<i>Tregnagh i 2011</i> N=223
<b>Ogółem, n (%)</b>	<b>ogółem</b>	bd	105 (64)	120 (47,8)	115 (49,4)	bd	137 (61,4)
	<b>poważne</b>	bd	6 (3,7)	24 (9,6)	21 (9,0)	bd	38 (17)
<b>Ból, n (%)</b>	<b>ogółem</b>	45 (21,7)	91 (55,5)	85 (33,9)	92 (39,5)	109 (60,6)	117 (52,5)
	<b>poważne</b>	2 (1,0)	5 (3,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	13 (7,2)	12 (5,4)
<b>Zaczerwienienie lub rumień, n (%)</b>	<b>ogółem</b>	18 (8,7)	60 (36,6)	93 (37,1)	86 (36,9)	71 (39,4)	93 (41,7)
	<b>poważne</b>	1 (0,5)	2 (1,2)	22 (8,8)	16 (6,9)	6 (3,3)	19 (8,5)

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Dutta 2009</i> N=207	<i>Thisyakorn 2010</i> N=164	<i>Li 2011</i> Grupa A, N=251	<i>Li 2011</i> Grupa B, N=233	<i>Madhi 2011</i> N=180	<i>Tregnagh i 2011</i> N=223
<b>Obrzęk, n (%)</b>	<b>ogółem</b>	23 (11,1)	36 (22)	69 (27,5)	62 (26,6)	71 (39,4)	89 (39,9)
	<b>poważne</b>	0 (0,0)	2 (1,2)	17 (6,8)	14 (6,0)	7 (1,6)	20 (9,0)

Autorzy badania *Lagos 1998* podają, iż miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne dotyczyły <30% dzieci. W badaniu nie odnotowano miejscowych odczynów o średnicy przekraczającej 7 cm.

W pracy *Dutta 2009* oceniano reaktogenność szczepionki Pentaxim® po podaniu dawki uzupełniającej. Do najczęściej występujących miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych zaliczono ból w miejscu podania, który wystąpił u 22% szczepionych. Inne oceniane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne tj. zaczerwienienie oraz opuchliznę zaobserwowano u 10% dzieci. Zaobserwowane odczyny niepożądane pojawiały się do trzech dni po podaniu szczepionki Pentaxim® i samoistnie ustępowały bez potrzeby stosowania leczenia.

W badaniu *Thisyakorn 2010* po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki odnotowano łącznie 105 przypadki miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych, z czego u 6 (3,7%) szczepionych miały one charakter ciężki. Do najczęściej raportowanych NOP zaliczono wrażliwość która odnotowano u 55,5% szczepionych.

W badaniu *Madhi 2011* podano, iż u około 60% szczepionych odnotowano wystąpienie dolegliwości bólowych w miejscu iniekcji. Inne odczyny poszczepienne raportowane u 40% populacji szczepionych to zaczerwienienie i obrzęk. Większość z odnotowywanych przypadków miało charakter przejściowy i miało w ciągu 8 dni od iniekcji.

Częstość występowania niepożądanych odczynów poszczepiennych o charakterze miejscowym w pracy *Tregnagh 2011* dotyczyła ok. 60% dzieci. Większość z odnotowanych NOP miała charakter przejściowy i ustępowała w ciągu 3 dni po iniekcji. Najczęściej obserwowano ból w miejscu iniekcji (50% szczepionych) pozostałe spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne tj. zaczerwienienie i obrzęk towarzyszyły co 3 szczepionej osobie.

#### 9.5.4. Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne

Poniższa tabela prezentuje dostępne dane dotyczące uogólnionych odczynów poszczepiennych raportowanych w badaniach włączonych do analizy.

**Tabela 115.**  
**Liczby i odsetki iniekcji szczepionki DTPa-IPV//PRP~T, po których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne (Li 2011)**

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Li 2011</i> Grupa A, N=777	<i>Li 2011</i> Grupa B, N=721
<b>Łącznie, % (n)</b>	<b>ogółem</b>	52,6 (409)	51,2 (370)
	<b>poważne</b>	1,8 (14)	0,8 (6)
<b>Gorączka, % (n)</b>	<b>ogółem</b>	28,7 (223)	32,3 (233)
	<b>poważne</b>	0,3 (2)	0,6 (4)

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Li 2011</i> Grupa A, N=777	<i>Li 2011</i> Grupa B, N=721
Wymioty, % (n)	ogółem	23,8 (185)	16,8 (121)
	poważne	0,0 (0)	0,0 (0)
Nadmierny płacz, % (n)	ogółem	21,0 (163)	21,2 (153)
	poważne	0,4 (3)	0,0 (0)
Senność, % (n)	ogółem	14,8 (115)	13,6 (98)
	poważne	0,3 (2)	0,1 (1)
Utrata apetytu, % (n)	ogółem	15,1 (117)	17,2 (124)
	poważne	0,5 (4)	0,0 (0)
Drażliwość, % (n)	ogółem	16,3 (127)	16,4 (118)
	poważne	0,5 (4)	0,1 (1)

Prawie połowa dzieci biorących udział w badaniu *Li 2011* doświadczyła spodziewanych uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych. Ciężkie uogólnione NOP występowały rzadko - po 0,8-2,4% iniekcji.

**Tabela 116.**

Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu uzupełniającym z użyciem szczepionki DTPa-IPV//PRP~T (*Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011, Tregnaghi 2011*)

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Dutta 2009</i> N=207	<i>Thisyakorn 2010</i> N=164	<i>Li 2011</i> Grupa A N=251	<i>Li 2011</i> Grupa B N=233	<i>Madhi 2011</i> N=180	<i>Tregnaghi 2011</i> N=223
Łącznie, n (%)	ogółem	bd	88 (53,7)	118 (47,0)	122 (52,4)	bd	120 (53,4)
	poważne	bd	7 (4,3)	3 (1,2)	4 (1,7)	Bd	12 (5,4)
Gorączka, n (%)	ogółem	40 (19,3)	42 (25,6)	82 (32,7)	88 (37,8)	53 (29,4)	44 (19,7)
	poważne	3 (1,4)	3 (1,8)	2 (0,8)	3 (1,3)	3 (1,7)	4 (1,8)
Wymioty, n (%)	ogółem	15 (7,2)	23 (14)	16 (6,4)	22 (9,4)	21 (11,7)	18 (8,1)
	poważne	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	0 (0)
Niepohamowany płacz, n (%)	ogółem	22 (10,6)	56 (34,1)	38 (15,1)	43 (18,5)	65 (36,1)	53 (23,8)
	poważne	1 (0,5)	4 (2,4)	0 (0,0)	1 (0,4)	3 (1,7)	2 (0,9)
Senność, n (%)	ogółem	18 (8,7)	24 (14,6)	17 (6,8)	26 (11,2)	47 (26,1)	44 (19,7)
	poważne	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,1)	2 (0,9)
Utrata apetytu, n (%)	ogółem	20 (9,7)	36 (22)	49 (19,5)	57 (24,5)	59 (32,8)	52 (23,3)
	poważne	1 (0,5)	4 (2,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	6 (3,3)	3 (1,3)
Drażliwość, n (%)	ogółem	25 (12)	48 (29,3)	41 (16,3)	44 (18,9)	57 (31,7)	78 (35)
	poważne	0 (0,0)	4 (2,4)	1 (0,4)	0 (0,0)	2 (1,1)	1 (0,4)

Częstość występowania spodziewanych uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych w pracy *Dutta 2009* nie podano informacji dotyczącej łącznej liczby dzieci, u których zaobserwowano wystąpienie miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych. Podano,

natomiast iż do najczęściej raportowanych NOP obserwowanych u 20% szczepionych zaliczono gorączkę. Pozostałe niepożądane odczyny poszczepienne o charakterze uogólnionym, do których zaliczono nadmierny płacz, drażliwość oraz utratę apetytu i senność raportowano u około 10% chorych. Zaobserwowane NOP pojawiały się do trzech dni po podaniu szczepionki Pentaxim® i samoistnie ustępowały bez potrzeby stosowania leczenia.

W badaniu *Thisyakorn 2010* łącznie odnotowano 88 przypadków wystąpienie uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych. Najczęściej odnotowano występowanie niepożądanych odczynów poszczepiennych: niepożądany płacz (34,1%) drażliwości (29,3%) oraz gorączki (25,6%). Częstość występowania ciężkich odczynów uogólnionych była niewielka.

Częstość występowania spodziewanych uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych w badaniu *Li 2011* była niska i zbliżona w obu analizowanych grupach. Większość spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych wystąpiła w okresie 4 dni po szczepieniu i trwała krócej niż 3 dni oraz była łagodna w nasileniu. Częstość występowania spodziewanych uogólnionych odczynów poszczepiennych w dużym stopniu nasilenia była bardzo niska – w grupie A dotyczyła 1,2% dzieci, natomiast w grupie B – 1,7% dzieci. Gorączka w poważnym stopniu nasilenia wystąpiła jedynie u 2 dzieci w grupie A oraz 3 dzieci w grupie B.

W próbie klinicznej *Madhi 2011* do najczęściej raportowanych odczynów poszczepiennych o charakterze uogólnionym zaliczono: nadmierny płacz, drażliwość oraz utratę apetytu, które obserwowano u około 30% szczepionych

Podany przez autorów pracy *Tregnaghi 2011* odsetek występowania spodziewanych odczynów poszczepiennych o charakterze uogólnionym wynosił 53,4% i był nieznacznie niższy niż obserwowany odsetek NOP o charakterze miejscowym (61,4%). Do najczęściej występujących NOP zaliczono drażliwość, którą zaobserwowano u 35% uczestników. Kolejno u około 1 na 4 szczepionych odnotowano wystąpienie utraty apetytu oraz nadmiernego płaczu. Łącznie częstość występowania ciężkich NOP o charakterze uogólnionym nie przekraczała 6%.

**Tabela 117.**  
**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiła gorączka po szczepieniu pierwotnym oraz uzupełniającym z użyciem szczepionki DTPa-IPV//PRP~T (Carlsson 1998)**

	Gorączka	Carlsson 1998
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , n* (%)	1 dawka, N=118	4 (3,4)
	2 dawka, N=117	14 (12,0)
	3 dawka, N=117	10 (8,5)
	dawka uzupełniająca, N=116	29 (25,0)
Gorączka $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , n* (%)	1 dawka, N=118	0
	2 dawka, N=117	0
	3 dawka, N=117	2 (1,7)
	dawka uzupełniająca, N=116	6 (5,2)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

Wśród spodziewanych odczynów poszczepiennych w badaniu *Carlsson 1998* odnotowano senność po 9-24% iniekcji, drażliwość – po 16-28% iniekcji, oraz wymioty i/lub biegunka – 5-10% iniekcji.



W badaniu *Lagos 1998* drażliwość (15-38%) oraz senność (2-12%) były najczęstszymi miejscowymi niepożądanymi odczynami poszczepiennymi, natomiast wymioty i biegunka występowały najrzadziej (<3%).

### 9.5.5. Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne

W poniższych tabelach przedstawiono liczby i odsetki dzieci u których wystąpiły niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne.

**Tabela 118.**  
**Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne raportowane po zastosowaniu szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego z użyciem szczepionki DTPa-IPV//PRP~T (*Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011*)**

NOP	<i>Dutta 2009</i> N=207	<i>Thisyakorn 2010</i> N=164	<i>Li 2011- pierwotne grupa A</i> N = 264	<i>Li 2011- pierwotne grupa B</i> N = 243	<i>Li 2011- uzupełniające Grupa A</i> N=250	<i>Li 2011- uzupełniające Grupa B</i> N=230	<i>Madhi 2011</i> N=180
<b>Ogółem, n (%)</b>	27 (13)	62 (37,8)	bd	bd	39 (15,5)	36 (15,5)	64 (35,6)
<b>Związane ze szczepieniem, n (%)</b>	bd	bd	1 (0,4)	7 (2,9)	0	1 (0,4)	1 (0,6) *

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych

**Tabela 119.**  
**Odsetki dzieci, u których wystąpiły niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne raportowane po szczepieniu uzupełniającym z użyciem szczepionki DTPa-IPV//PRP~T (*Tregnaghi 2011*)**

<i>Tregnaghi 2011</i>	N =223
<b>W okresie 7 dni</b>	
<b>niespodziewane NOP ogółem, % (95% CI)</b>	13,5 (9,3; 18,6)
<b>niespodziewane miejscowe NOP, % (95% CI)</b>	2,7 (1,0; 5,8)
<b>niespodziewane uogólnione NOP, % (95% CI)</b>	1,3 (0,3; 3,9)
<b>W okresie 30 dni</b>	
<b>niespodziewane NOP ogółem, % (95% CI)</b>	25,1 (19,6; 31,3)
<b>niespodziewane miejscowe NOP, % (95% CI)</b>	3,1 (1,3; 6,4)
<b>niespodziewane uogólnione NOP, % (95% CI)</b>	1,3 (0,3; 3,9)

W badaniu *Li 2011* zamieszczono informację, że do najczęstszych niespodziewanych, uogólnionych odczynów poszczepiennych należały: zapalenie nosogardzieli, gorączka, biegunka, kaszel oraz zapalenie jelit, które wystąpiły u 46,0-57,4% uczestniczących w badaniu dzieci.

Większość niespodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych uznanych za związane z podaniem szczepionki to objawy żołądkowo - jelitowe łagodne lub umiarkowane w nasileniu. Niespodziewane miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne były raportowane u 0,8% dzieci w grupie A oraz 2,1% dzieci z grupy B, i najczęściej było to stwardnienie w miejscu iniekcji.

Po fazie szczepienia uzupełniającego niespodziewane odczyny poszczepienne w badaniu *Li 2011* odnotowano u 39 dzieci (15,5%) z grupy A, 36 dzieci (15,5%) z grupy B w okresie 30 dni po szczepieniu uzupełniającym. Większość tych niepożądanych odczynów poszczepiennych to powszechne choroby wieku dziecięcego (zapalenie nosogardzieli, gorączka, biegunka lub kaszel).

U jednego dziecka (0,4%) z grupy B odnotowano niespodziewany odczyn poszczepienny zaklasyfikowany jako związany ze szczepieniem – siniak w miejscu iniekcji.

W badaniu *Lagos 1998* wśród niespodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych najczęstsze były ostre niewydolności układu oddechowego oraz inne infekcje typowe dla wieku niemowlęcego. 23 przypadki zostały uznane za związane z zastosowanym szczepieniem – do najczęstszych należały wysypka, zaburzenia snu, apetytu oraz aktywności.

W badaniu *Dutta 2009* niespodziewane niepożądane odczyny wystąpiły u 27 (13%) uczestników. W większości były to infekcje, które stwierdzono u 11,1% szczepionych, głównie związane z górnymi drogami oddechowymi (8,2%). Autorzy publikacji wskazują, iż podczas trwania badania doszło do wystąpienia jednego przypadku płatowego zapalenia płuc o ciężkim przebiegu.

W badaniu *Thisyakorn 2010* u 62 (37,8%) dzieci odnotowano wystąpienie niespodziewanych odczynów poszczepiennych. Do najczęściej występujących NOP zaliczono infekcje górnych dróg oddechowych, które wystąpiły u 30 szczepionych, zapalenie gardła, które odnotowano u 11 szczepionych oraz gorączkę, która wystąpiła u 8 szczepionych. U jednego dziecka odnotowano wystąpienie reakcji w miejscu iniekcji, które przez prowadzących badanie zostało uznane jako związane ze szczepieniem.

Po fazie szczepienia uzupełniającego w badaniu *Madhi 2011* łącznie raportowano wystąpienie 64 (35,6%) przypadków niespodziewanych odczynów poszczepiennych, które wystąpiły do 8 dni po iniekcji. Większość z nich dotyczyła NOP uogólnionych, głównie infekcji górnych dróg oddechowych (23 dzieci) oraz kaszlu (14 przypadków). Tylko u jednego z uczestników badania wystąpił miejscowy odczyn poszczepienny w postaci krwawienia z miejsca iniekcji.

Jeden przypadek ciężkiego, niespodziewanego odczynu poszczepiennego miał miejsce na 19 dni po podaniu dawki szczepionki i dotyczył gruźlicy płuc. Zdarzenie to zostało zakwalifikowane przez lekarzy jako niezwiązane ze szczepieniem. Nie odnotowano przypadków napadów padaczkowych oraz epizodów hipotoni - hypoaktywności.

W publikacji *Tregnaghi 2011* odsetek dzieci, u których zaobserwowano niespodziewane odczyny poszczepienne w okresie pierwszych 7 dni po iniekcji wynosił 13,5%. Autorzy podali, iż większość obserwowanych NOP występowało do 7 dni po iniekcji i miało łagodny bądź umiarkowany charakter. Do najczęściej niespodziewanych odczynów poszczepiennych zaliczono nieżyt nosa, zapalenie oskrzeli i biegunkę. U jednego szczepionego odnotowano ciężką postać drgawek gorączkowych w 24 dniu po dawce uzupełniającej szczepionki.

## **10. WYSOKOSKOJARZONA SZCZEPIONKA PENTAXIM®/ PENTAVAC® STOSOWANA W KOADMINISTRACJI ZE SZCZEPIONKĄ PRZECIWKO WZW TYPU B W PROFILAKTYCE BŁONICY, TĘŻCA, KRZTUŚCA, POLIOMYELITIS, WZW TYPU B ORAZ ZAKAŻEŃ WYWOŁYWANYCH PRZEZ HAEMOPHILUS INFLUENZAE TYP B U DZIECI DO 36 MIESIĄCA ŻYCIA – SYSTEMATYCZNY PRZEGLĄD BADAŃ**

### **10.1. Wyniki wyszukiwania badań pierwotnych**

W wyniku przeprowadzenia systematycznego wyszukiwania w bazach informacji medycznej nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących immunogenność i bezpieczeństwo stosowania szczepionki Infanrix hexa® ze szczepionką DTPa-IPV//PRP~T (Pentaxim®/Pentavac®) stosowaną w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B. Odnaleziono natomiast badania pozwalające na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator: Hexaxim® (analiza w rozdziale 12).

Jednakże, celem przedstawienia pełnych danych dotyczących ww. szczepionki w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B autorzy niniejszego opracowania zdecydowali się dodatkowo przeprowadzić systematyczny przegląd badań z zastosowaniem wymienionego schematu, stosowanego w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego.

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. Celem niniejszych prac była ocena immunogenności oraz bezpieczeństwa stosowania trzech dawek szczepionki Pentaxim® w koadministracji z szczepionką przeciwko WZW typu B. W większości z wyżej zaprezentowanych badań posiada również wyniki po podaniu dawki uzupełniającej szczepionką Pentaxim® jednakże ze względu na fakt, iż wraz z podaniem szczepionki pięciowalentnej nie zastosowano również szczepionki przeciw WZW typu B, wyniki dla tej fazy przedstawiono w rozdziale 9 poświęconym ocenie immunogenności i bezpieczeństwa stosowania samej szczepionki Pentaxim®.

Na podstawie informacji zawartej w dokumencie „*DTPa-IPV//PRP~T vaccine (Pentaxim™): a review of 16 years' clinical experience*”, *Plotkin 2011*, szczepionka DTPa-IPV//PRP~T została dopuszczona do obrotu w Europie Zachodniej pod nazwą Pentaxim®, natomiast w pozostałych krajach sprzedawana jest jako Pentavac®. W związku z powyższym w przeglądzie uwzględniono badania, dotyczące obu wymienionych szczepionek (Pentaxim®, Pentavac®).

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowa charakterystykę badań włączonych do przeglądu.

**Tabela 120.**

Charakterystyka badań włączonych do analizy- badania z zastosowaniem szczepionki DTPa-IPV//PRP~T z doszczepianiem przeciwko WZW typu B, jako szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające (*Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011*)

Badanie	DTPa-IPV//PRP~T szczepienie pierwotne i uzupełniające				DTPa-IPV//PRP~T szczepienie pierwotne			
	<i>Madhi 2011 (IVC)</i>	<i>Tregnaghi 2011 (IIA)</i>	<i>Thisyakorn 2010 (IVC)</i>	<i>Dutta 2009 (IVC)</i>	<i>Kanra 2000 (IVC)</i>	<i>Mallet 2000 (IIA)</i>	<i>Capeding 2008 (IIA)</i>	
<b>Ocena w skali Jadad</b>	nie dotyczy	3 <sup>1</sup>	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	3	3	
<b>Liczba ośrodków</b>	1 ośrodek w RPA	1 ośrodek w Argentynie	2 ośrodki w Tajlandii	2 ośrodki w Indiach	3 ośrodki w Turcji	70 ośrodków we Francji	3 ośrodki w Manili na Filipinach	
<b>Metodyka</b>	<b>typ badania</b>	interwencyjne, faza III	RCT, faza II	interwencyjne	interwencyjne, faza III	interwencyjne, bez grupy kontrolnej, faza II	RCT	RCT
	<b>randomizacja</b>	nie zastosowano	w stosunku 1:1, randomizacja blokowa	nie zastosowano	nie zastosowano	nie zastosowano	zastosowano, alokacja zgodnie z listą centralną	zastosowano, alokacja zgodnie z listą kodów randomizacyjnych
	<b>zaślepienie</b>	brak, badania typu <i>open-label</i>	brak, badanie typu <i>open-label</i>	brak, badanie typu <i>open-label</i>	brak, badanie typu <i>open-label</i>	brak, badanie typu <i>open-label</i>	brak, badanie typu <i>open-label</i>	brak, badanie typu <i>open-label</i>
	<b>hipoteza badawcza</b>	nie podano, przeprowadzono porównanie z historyczną grupą kontrolną	badanie typu <i>non-inferiority</i> : szczepionka sześciowalentna ( <i>Hexaxim</i> ) nie gorsza od szczepionki pięciowalentnej ( <i>Pentaxim®</i> ) stosowanej w koadministracji ze szczepionką	brak, przeprowadzono porównanie z historyczną grupą kontrolną	brak, przeprowadzono porównanie z historyczną grupą kontrolną	nie podano	badanie typu <i>non-inferiority</i> : szczepionka sześciowalentna ( <i>Hexavac</i> ) nie gorsza od szczepionki pięciowalentnej ( <i>Pentavac®</i> ) stosowanej w koadministracji ze szczepionką	badanie typu <i>non-inferiority</i> : schemat szczepień pierwotnych z użyciem DTPa-IPV//PRP~T ( 6., 10. i 14 tygodniu życia) pozwala uzyskać nie gorszą seroprotekcję niż

Badanie	DTPa-IPV//PRP~T szczepienie pierwotne i uzupełniające				DTPa-IPV//PRP~T szczepienie pierwotne		
	Madhi 2011 (IVC)	Tregnaghi 2011 (IIA)	Thisyakorn 2010 (IVC)	Dutta 2009 (IVC)	Kanra 2000 (IVC)	Mallet 2000 (IIA)	Capeding 2008 (IIA)
		przeciwno WZW typu B				przeciwno WZW typu B	w przypadku schematu 2.,3.i 4. miesiąc życia (historyczna grupa kontrolna)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio, Hib, HBs (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne, zgony,	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne, zgony	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio Hib, HBV (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne	*immunogenność w odniesieniu do antygenów: błonicy, tężca, krztuśca, polio i Hib (wskaźniki seroprotekcji, odpowiedź na szczepienie, GMC/GMT) *bezpieczeństwo: spodziewane miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne, niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne, ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne
Utrata dzieci z badania	5 <sup>2</sup> (odstępstwa od protokołu n=3, utrata z okresu obserwacji n=1, ciężkie NOP n=1)	8 <sup>2</sup> (przeciwwskazania do szczepienia n=3, decyzja badacza n=1, wycofanie zgody n=4)	19 (utrata z okresu obserwacji n=11, wycofanie zgody przez rodziców n=4, odstępstwa od protokołu n=4)	10 (wycofanie zgody przez rodziców n=6, odstępstwa od protokołu n=2, utrata z okresu obserwacji n=2)	11(z powodu odstępstw od protokołu)	8 (zmiana miejsca zamieszkania (n=1), decyzja rodziców (n=4), powody medyczne (n=3)	37 (utrata z okresu obs. n=5, odstępstwa od protokołu n=15, wycofanie zgody n=12, ciężkie NOP n=2, decyzja badacza

Badanie	DTPa-IPV//PRP~T szczepienie pierwotne i uzupełniające				DTPa-IPV//PRP~T szczepienie pierwotne		
	Madhi 2011 (IVC)	Tregnaghi 2011 (IIA)	Thisyakorn 2010 (IVC)	Dutta 2009 (IVC)	Kanra 2000 (IVC)	Mallet 2000 (IIA)	Capeding 2008 (IIA)
							n=2, inne n=1)
<b>Źródła finansowania</b>	Sanofi Pasteur	Sanofi Pasteur	Sanofi Pasteur	Sanofi Pasteur	Uniwersytet w Ankarze, Uniwersytet w Hacettepe, Tureckie Ministerstwo Zdrowia	Aventis Pasteur MSD	Sanofi Pasteur
<b>Publikacje do badania</b>	Madhi 2011 Madhi 2011a	Tregnaghi 2011 Tregnaghi 2012	Thisyakorn 2010, Chotpitayasunondh 2012	Dutta 2009, Dutta 2012	Kanra 2000	Mallet 2000	Capeding 2008
<b>Komentarz</b>	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne i uzupełniające,	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne i uzupełniające	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne i uzupełniające oraz doszczepienie	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne i uzupełniające	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne	schemat badania obejmuje szczepienie pierwotne

<sup>1</sup>Dotyczy fazy szczepienia pierwotnego.

## 10.2. Charakterystyka wyjściowa populacji

W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań uwzględnionych w niniejszym rozdziale (*Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011*).

Tabela 121.

Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań zastosowaniem szczepionki DTPa-IPV//PRP~T w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B, jako szczepienia pierwotnego i/lub uzupełniającego (Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011)

Rodzaj szczepienia	DTPa-IPV//PRP~T jako szczepienie pierwotne i uzupełniające						DTPa-IPV//PRP~T jako szczepienie pierwotne				
	Dutta 2009- pierwotne	Dutta 2009- uzupełniające	Madhi 2011- pierwotne	Madhi 2011- uzupełniające <sup>1</sup>	Tregnaghi 2011- pierwotne	Tregnaghi 2011- uzupełniające <sup>1</sup>	Thisyakorn 2010 pierwotne	Thisyakorn 2010 uzupełniające	Kanra 2000	Mallet 2000	Capeding 2008
<b>Kryteria włączenia i wykluczenia</b>	<b>Badanie</b>										
dzieci zdrowe	+		+		+		+		+	+	+
pisemna zgoda od rodziców lub opiekunów dzieci	+		+		+		+		+	+	+
waga urodzeniowa ≥2,5 kg i/lub liczba punktów w skali APGAR>7	+		+		+		+		+	+	+
czas trwania ciąży ≥37 tygodni	+		+		+		+		+ <sup>2</sup>	+ <sup>2</sup>	+
przebycie szczepienia przeciwko WZW typu B w pierwszej dobie życia	-		-		-		+		-	-	-
przebycie szczepienia pierwotnego z użyciem DTPa-IPV//PRP~T (3 pełne dawki) w obowiązującym schemacie badania pierwotnego	nd	+	nd	+	nd	+ <sup>3</sup>	nd	+	nd	nd	nd
podanie innej szczepionki lub leczenia, które może wpływać na odpowiedź immunologiczną	+ <sup>5</sup>		+ <sup>4,5</sup>		-		+		+	-	+ <sup>5</sup>
potwierdzenie w wywiadzie lub podejrzenie przebycia błonicy, krztuśca, tężca, WZW typu B, zakażenia wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae typ b</i>	+		-		+		-		+	+	-
przebycie szczepień przeciwko błonicy, krztuścowi, tężcowi, HBV, zakażeniom wirusem polio lub <i>Haemophilus influenzae typ b</i>	+ <sup>6</sup>		-		+		+ <sup>6</sup>		+	+	+

Rodzaj szczepienia	Badanie	DTPa-IPV//PRP~T jako szczepienie pierwotne i uzupełniające						DTPa-IPV//PRP~T jako szczepienie pierwotne				
		Dutta 2009- pierwotne	Dutta 2009- uzupełniająca	Madhi 2011- pierwotne	Madhi 2011- uzupełniająca <sup>1</sup>	Tregnaghi 2011- pierwotne	Tregnaghi 2011- uzupełniająca <sup>1</sup>	Thisyakorn 2010 pierwotne	Thisyakorn 2010 uzupełniająca	Kanra 2000	Mallet 2000	Capeding 2008
	Kryteria włączenia i wykluczenia											
	przebycie szczepienia przeciwko gruźlicy w okresie 3 tygodni poprzedzających włączenie do badania	-		-		-		-		+	-	-
	infekcja w temperaturą $\geq 38^{\circ}\text{C}$ w dniu włączania do badania	-		-		+ <sup>7</sup>		+		-	-	-
	reakcje anafilaktyczne lub ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne w wywiadzie	-		+		-		-		-	-	-
	alergia na którykolwiek ze składników szczepionki	+		+		+		+		+	-	+
	przebycie przez matkę szczepienia przeciwko WZW typu B w okresie 12 miesięcy poprzedzających badanie	-		-		-		-		-	+	-
	dzieci urodzone przez matki HBsAg (+) i/lub HIV (+)	-		+		+		-		-	+	+ <sup>9</sup>
	dysfunkcja układu immunologicznego lub jej podejrzenie	+ <sup>8</sup>		+ <sup>8</sup>		-		-		-	+ <sup>8</sup>	+
	stosowanie leków immunosupresyjnych i/lub preparatów krwi	+		+		+		+		-	+	+
	wady wrodzone lub ciężkie choroby przewlekłe	+		+		+		-		+	+	+
	niekontrolowana koagulopatia lub trombocytopenia	-		+		+		+		-	+	-
	wystąpienie w rodzinie przypadku SIDS (zespołu nagłego zgonu niemowląt)	-		-		-		-		+	+	-
	stosowanie przez matki lub niemowlęta przysadkowego hormonu wzrostu	-		-		-		-		+	+	-



Rodzaj szczepienia	DTPa-IPV//PRP~T jako szczepienie pierwotne i uzupełniające								DTPa-IPV//PRP~T jako szczepienie pierwotne			
	Badanie	Dutta 2009- pierwotne	Dutta 2009- uzupełniająca	Madhi 2011- pierwotne	Madhi 2011- uzupełniająca <sup>1</sup>	Tregnaghi 2011- pierwotne	Tregnaghi 2011- uzupełniająca <sup>1</sup>	Thisyakorn 2010 pierwotne	Thisyakorn 2010 uzupełniająca	Kanra 2000	Mallet 2000	Capeding 2008
<b>Kryteria włączenia i wykluczenia</b>												
<b>zaburzenia neurologiczne lub ataki padaczkowe w wywiadzie</b>		+		+		+		+		+	+	+
<b>uczestnictwo lub planowanie uczestnictwa w innym badaniu klinicznym</b>		+		+		+		-		+	-	-
<b>ostra/ciężka postać choroby</b>		-		-		+		-		-	+	-
<b>inne czynniki, które mogą wykluczać udział w badaniu</b>		+		-		-		+		+	-	-

<sup>1</sup>W analizie zostaną uwzględnione wyniki dotyczące wskaźnika seroprotekcji i wartości GMT/GMC jedynie dla okresu bezpośrednio poprzedzającego szczepienie uzupełniające.<sup>2</sup>Określono jako >36 tygodnia.<sup>3</sup>Lub 3 dawki szczepionki Hexaxim.<sup>4</sup>Dotyczy głównie szczepionki przeciwko polio.<sup>5</sup>Za wyjątkiem szczepienia przeciwko gruźlicy.<sup>6</sup>Za wyjątkiem szczepionki przeciwko WZW typu B.<sup>7</sup>Dotyczy temp. ≥37,1°C.<sup>8</sup>W tym wrodzone i nabyte niedobory odporności.<sup>9</sup>Dotyczy tylko wirusa HBV.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę dzieci włączonych do analizowanych badań i uwzględnionych w niniejszym raporcie.

**Tabela 122.**

**Charakterystyka dzieci włączonych do analizowanych badań z zastosowaniem szczepionki DTPa-IPV//PRP~T jako szczepienia pierwotnego i/lub uzupełniającego (Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011)**

Rodzaj szczepienia	DTPa-IPV//PRP~T jako szczepienie pierwotne i uzupełniające								DTPa-IPV//PRP~T jako szczepienie pierwotne			
	Badanie	Dutta 2009- pierwotne	Dutta 2009 - uzupełniająca	Madhi 2011- pierwotne	Madhi 2011- uzupełniająca <sup>1</sup>	Tregnaghi 2011- pierwotne	Tregnaghi 2011- uzupełniająca	Thisyakorn 2010 pierwotne	Thisyakorn 2010 uzupełniająca	Kanra 2000	Mallet 2000	Capeding 2008
Cecha populacji												
<b>Liczebność populacji ogółem, N</b>	226	212	182	624	458	186	162	848	424			
<b>Liczebność populacji uwzględnionej w analizie, N</b>	226	212	182	312	226	186	162	425	424			
<b>Liczebność populacji uwzględnionej w ocenie immunogenności, n (%)</b>	224	206	212	182	312 <sup>4</sup>	226	173	161	162 <sup>4</sup>	333 (78)	387	
<b>Liczebność populacji uwzględnionej w ocenie bezpieczeństwa, n (%)</b>	224	207	212	nd	312 <sup>4</sup>	nd	186	nd	162	424 <sup>5</sup> 418 417	397	
<b>Wiek, średnia w dniach (SD)</b>	45,0 (2,9)	bd	43,2 (1,6)	18,32 (0,4)	1,77 <sup>2</sup>	17,7 <sup>2</sup>	1,9 <sup>2</sup>	bd	8-10 <sup>3</sup>	63 (7)	1 (0,6)	
<b>Dziewczynki, n (%)</b>	106* (46,9)	bd	105* (49,5)	86* (47,2)	147* (47)	bd	81* (43,5)	bd	80 (49,4)*	54**	182* (43)	
<b>Chłopcy, n (%)</b>	120* (53,1)	bd	107* (50,5)	96* (52,8)	165* (53)	bd	105* (56,5)	bd	82 (50,6)*	46**	242* (57)	

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.<sup>1</sup>W analizie zostaną uwzględnione wyniki dotyczące wskaźnika seroprotekcji i wartości GMT/GMC jedynie dla okresu bezpośrednio poprzedzającego szczepienie uzupełniające.<sup>2</sup>Średnia w miesiącach.<sup>3</sup>Zakres w tygodniach.<sup>4</sup>Przedstawione liczby dotyczą analizy ITT, w analizie *per protocol* przedstawionej w analizach uwzględniono: 151 dzieci (Kanra 2000), 271 dzieci (Tregnaghi 2011). Z populacji *per protocol* wyłączono 11 dzieci.<sup>5</sup>Liczba dzieci (równa liczbie szczepionek podanych w badaniu), uwzględniona w ocenie bezpieczeństwa po przyjęciu poszczególnych dawek – kolejno I, II i III.

### 10.3. Charakterystyka interwencji

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę interwencji zastosowanych w analizowanych badaniach.

**Tabela 123.**

**Charakterystyka interwencji (Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011)**

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania szczepionki	Długość okresu obserwacji	Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie
<b>DTPa-IPV//PRP~T - szczepienie pierwotne i uzupełniające</b>					
<b>Dutta 2009</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV//PRP~T</b> (<i>Pentaxim®</i>)</li> <li>• <b>HBV</b> (<i>Euvax B™</i>)</li> </ul>	szczepienie pierwotne DTPa-IPV//PRP~T: 6., 10. i 14. tydzień życia; HBV: 0., 6. i 14 lub 6., 10. i 14. tydzień życia zgodnie z kalendarzem szczepień w Indiach szczepienie uzupełniające: DTPa-IPV//PRP~T: 18-19 miesiąc życia	iniekcje domięśniowe w przednią część uda, (DTPa-IPV//PRP~T w prawe, HBV w lewe udo)	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego	cała populacja dzieci włączonych do badania
<b>Thisyakorn 2010</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV//PRP~T</b> (<i>Pentaxim®</i>)</li> <li>• <b>HBV</b> (<i>Recomvax/Euvax</i>)</li> </ul>	szczepienie pierwotne DTPa-IPV//PRP~T: 2., 4. i 6 miesiąc życia; HBV: 2. i 6. miesiąc życia szczepienie uzupełniające: DTPa-IPV//PRP~T: 18-19 miesiąc życia	iniekcje domięśniowe w przednią część uda (DTPa-IPV//PRP~T w prawe, HBV w lewe udo)	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego	cała populacja dzieci włączonych do badania

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania szczepionki	Długość okresu obserwacji	Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie
<b>Madhi 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV//PRP~T</b> (Pentaxim®)</li> <li>• <b>HBV</b> (Heberbiovac HB®)</li> </ul>	<p>szczepienie pierwotne: DTPa-IPV//PRP~T + HBV 6., 10. i 14 tydzień życia;</p> <p>szczepienie uzupełniające: DTPa-IPV//PRP~T</p>	<p>iniekcje domięśniowe: DTPa-IPV//PRP~T w przednio-boczną część prawego uda, HBV w przednio-boczną część lewego uda</p>	6 miesięcy od zakończenia szczepienia pierwotnego	populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV//PRP~T + HBV w schemacie szczepienia pierwotnego
<b>Tregnaghi 2011</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV//PRP~T</b> (Pentaxim®)</li> <li>• <b>HBV</b> (Engerix B®Pediatrico)</li> </ul>	<p>szczepienie pierwotne: *DTPa-IPV//PRP~T + HBV (1 gupa), DTPa-HBV-IPV/Hib (2 grupa) 2., 4. i 6. miesiąc życia;</p> <p>szczepienie uzupełniające: DTPa-IPV//PRP~T:18. miesiąc życia</p>	<p>iniekcje domięśniowe: DTPa-IPV//PRP~T w przednio-boczną część prawego uda, HBV w przednio-boczną część lewego uda</p>	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia uzupełniającego	populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV//PRP~T + HBV w schemacie szczepienia pierwotnego
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-HBV-IPV/Hib</b> (Hexaxim)</li> </ul>	<p>iniekcje domięśniowe: DTPa-HBV-IPV/Hib w przednio-boczną część prawego uda</p>			
<b>DTPa-IPV//PRP~T - szczepienie pierwotne</b>					
<b>Kanra 2000</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV//PRP~T</b> (Pentavac®)</li> <li>• <b>HBV</b> (Recombivax™)</li> </ul>	<p>szczepienie pierwotne: 2., 3. i 4. miesiąc życia</p>	<p>iniekcje domięśniowe w ramię lewe (DTPa-IPV//PRP~T) i prawe (HBV)</p>	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia	cała populacja dzieci włączonych do badania
<b>Mallet 2000</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-HBV-IPV/Hib</b> (Hexavac)</li> </ul>	<p>szczepienie pierwotne: 2., 4. i 6. miesiąc życia</p>	<p>iniekcje głęboko domięśniowe w przednio-boczną część uda</p>	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego	populacja dzieci szczepionych DTPa-IPV//PRP~T + HBV
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV//PRP~T</b> (Pentavac®)</li> <li>• <b>HBV</b> (H-B-Vax)</li> </ul>		<p>iniekcje głęboko domięśniowe w przednio-boczną część uda (każda szczepionka w oddzielne udo)</p>		

Badanie	Interwencja	Dawkowanie	Sposób podania szczepionki	Długość okresu obserwacji	Grupa oraz etap immunizacji uwzględnione w analizie
<b>Capeding 2008</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV//PRP~T</b> (<i>Pentaxim®</i>)</li> <li>• <b>HBV</b> (<i>Recomvax B/Euvax B</i>)</li> </ul>	szczepienie pierwotne DTPa-IPV//PRP~T: 6., 10. i 14. tydzień życia; HBV: 0., 6. i 14 tydzień życia	iniekcje domięśniowe w przednią część uda (każda szczepionka w oddzielne udo)	1 miesiąc po zakończeniu szczepienia pierwotnego	cała populacja dzieci włączonych do badania
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DTPa-IPV//PRP~T</b> (<i>Pentaxim®</i>)</li> <li>• <b>HBV</b> (<i>Recomvax B/Euvax B</i>)</li> </ul>	szczepienie pierwotne DTPa-IPV//PRP~T i HBV: 6., 10. i 14. tydzień życia;			

W tabeli poniżej przedstawiono dokładny skład zastosowanych szczepionek.

**Tabela 124.**  
**Skład szczepionek zastosowanych w analizowanych badaniach (Kanra 2000, Mallet 2000, Dutta 2009, Capeding 2008, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011)**

Substancja czynna		Kanra 2000	Mallet 2000	Dutta 2009, Capeding 2008, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011
Toksoid błoniczy		≥30 IU	≥20 IU	≥30 IU
Toksoid tężcowy		≥40 IU	≥40 IU	≥40 IU
Antygeny <i>Bordetella pertussis</i>	Toksoid krztuścowy	25 µg	25 µg	25 µg
	Hemaglutynina włókienkowa	25 µg	25 µg	25 µg
Poliowirus (inaktywowany)	typ 1	40 DU	40 DU	40 DU
	typ 2	8 DU	8 DU	8 DU
	typ 3	32 DU	32 DU	32 DU
Polisacharyd <i>Haemophilus influenzae</i> typ b (fosforan polirybozylorybitolu) związany z toksoidem tężcowym jako nośnikiem białkowym		10 µg	10 µg	10 µg
Antygen powierzchniowy <i>Hepatitis B</i> (HBs, produkt rekombinacji)		24 µg	24 µg	24 µg
Antygen powierzchniowy <i>Hepatitis B</i> (HBs, produkt rekombinacji)		5 µg	5 µg	10 µg

#### 10.4. Immunogenność

W analizie immunogenności ocenianej interwencji uwzględniono dane przedstawione w badaniach *Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011*. W fazie szczepienia uzupełniającego w badaniach *Dutta 2009* (publikacja *Dutta 2012*), *Madhi 2011* (publikacja *Madhi 2011a*), *Tregnaghi 2011* (publikacja *Tregnaghi 2012*) oraz pracy *Thisyakorn 2011* (publikacja *Chotpitayasunondh 2012*) przedstawiono profil immunogenności szczepionki DTPa-IPV//PRP~T stosowanej jako szczepienie uzupełniające bez koadministracji ze szczepionką przeciwko HBV, zatem z tych badań pochodzą jedynie wyniki dotyczące wskaźnika seroprotekcji oraz średniej geometrycznej miana przeciwciał w okresie przed podaniem szczepienia uzupełniającego. Wyniki dla samej szczepionki Pentaxim® podawanej jako szczepienie uzupełniające zaprezentowano w rozdziale 9.

Immunogenność była oceniana poprzez pomiar poziomu przeciwciał przeciwko antygenom krztuśca (PT oraz FHA), antytoksyny tężcowej, antytoksyny błoniczej, przeciwciał neutralizujących dla polio typu 1, 2, 3 oraz przeciwciał skierowanych przeciwko PRP oraz antygenowi HBs. Próbkę krwi były pobierane od dzieci podczas pierwszej wizyty – przed pierwszym szczepieniem, a następnie w okresie około 1 miesiąca po przyjęciu trzech dawek szczepienia pierwotnego. W badaniu *Dutta 2009* zamieszczono informację, iż nie analizowano odpowiedzi na szczepienie przeciw WZW typu B ze względu na fakt, iż wyniki były dostępne łącznie dla całej badanej populacji pomimo, iż część dzieci otrzymała szczepienie przeciw WZW typ B w 0,6, 14 tygodniu życia, natomiast część w 6, 10, 14 tygodniu życia.

W tabeli poniżej przedstawiono seroprotekcję w oparciu o odpowiedź serologiczną na każdy składnik szczepionek.

**Tabela 125.**  
**Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/odpowiedź na szczepienie**

Metoda oceny	Rodzaj przeciwciał		Poziom przeciwciał/antytoksyn	Status serologiczny
ELISA/ Test seroneutralizacji <sup>4,5,7</sup>	Anty-błonica		≥ 0,01 IU/ml oraz ≥ 0,1 IU/ml <sup>5</sup>	seroprotekcja
ELISA	Anty-tężec		≥ 0,01 IU/ml oraz ≥ 0,1 IU/ml <sup>5</sup>	seroprotekcja
Test seroneutralizacji (CHO) <sup>1</sup> /ELISA	Anty-krztusiec	Anty - PT	4-krotny <sup>5,7</sup> oraz 2-krotny <sup>3,4</sup> wzrost poziomu przeciwciał w odniesieniu do poziomu przed szczepieniem	serokonwersja
ELISA		Anty - FHA		serokonwersja
Test radioimmunologiczny (RIA)/ELISA <sup>5,6</sup>	Anty-PRP		≥ 0,15 µg/ml oraz ≥ 1,0 µg/ml <sup>3,4,5</sup>	seroprotekcja
Test radioimmunologiczny (RIA)/ELISA <sup>4</sup> /VITROS <sup>5,6</sup>	Anty-HBs		≥ 10 mIU/ml oraz ≥ 0,01 mIU/ml <sup>4</sup>	seroprotekcja
Test seroneutralizacji	Anty-polio	typ I	rozcieńczenie ≥ 1:5 <sup>1,2</sup> rozcieńczenie ≥ 1:8 <sup>5</sup>	seroprotekcja
Test seroneutralizacji	Anty-polio	typ II	rozcieńczenie ≥ 1:5 <sup>1,2</sup> rozcieńczenie ≥ 1:8 <sup>5</sup>	seroprotekcja
Test seroneutralizacji	Anty-Polio	typ III	rozcieńczenie ≥ 1:5 <sup>1,2</sup> rozcieńczenie ≥ 1:8 <sup>5</sup>	seroprotekcja

ELISA – test immunoenzymatyczny (*enzyme-linked immunosorbent assay*);  
 1 – badanie *Kanra 2000*; 2 – badanie *Mallet 2000*; 3 – badanie *Dutta 2009*; 4 – badanie *Capeding 2008*; 5 – badanie *Thisyakorn 2010*; 6 – badanie *Madhi 2011*; 7 – badanie *Tregnaghi 2011*.

Ze względu na brak korelacji pomiędzy seroprotekcją a poziomem przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom krztuśca, serokonwersję zdefiniowano jako przynajmniej 4-krotny (oraz 2-krotny w badaniach *Dutta 2009*, *Capeding 2008*) wzrost poziomu przeciwciał po szczepieniu w porównaniu do poziomu sprzed szczepienia.

W odniesieniu do przeciwciał neutralizujących dla poliovirusa wynik był przedstawiony w postaci odwrotności rozcieńczenia (granica rozcieńczenia 1:5 lub 1:8; seropozytywność: miano przeciwciał ≥ 5 lub ≥ 8- wielkość rozcieńczenia).

#### 10.4.1. Seroprotekcja

W tabeli poniżej przedstawiono wskaźnik seroprotekcji/serokonwersji analizowany w badaniach dotyczących szczepionki pięciowalentnej Pentaxim®/Pentavac® w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B.

**Tabela 126.**

**Serokonwersja/seroprotekcja po podaniu ostatniej dawki szczepienia pierwotnego DTPa -IPV//PRP-T+HBV (Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008)**

Badanie	DTPa -IPV//PRP-T+HBV				
	Kanra 2000	Mallet 2000	Capeding 2008		
<b>Anty-HBs</b> %, (95% CI)	100 (97,5-100)	100	99,5 (97,2-100)	97,8 (94,6-99,4)	
<b>Anty-błonica</b> %, (95% CI)	100,0 (97,5-100)	99,7	98,0 (94,9-99,4)	96,2 (92,4-98,5)	
<b>Anty-tężec</b> %, (95% CI)	100,0 (97,5-100)	100	100 (98,2-100)	100 (98,0-100)	
<b>Anty-polio typ I</b> %, (95% CI)	99,3 (96,3-99,9)	100	100 (98,0-100)	100 (98,0-100)	
<b>Anty-polio typ II</b> %, (95% CI)	100,0 (97,6-100)	100	100 (98,2-100)	100 (98,2-100)	
<b>Anty-polio typ III</b> %, (95% CI)	100,0 (97,6-100)	100	100 (98,1-100)	100 (98,0-100)	
<b>Anty-krztusiec</b> %, (95% CI)	<b>PT</b>	98,9 (88,4-97,2)	93,7	94,3 (89,7-97,2)	96,1 (91,7-98,5)
	<b>FHA</b>	95,9 (91,1-98,5)	88,6	90,9 (85,8-94,6)	86,4 (80,3-91,2)
<b>Anty-PRP, % (95% CI)</b>	98,0 (94,2-99,6)	99,7	99,0 (96,4-99,9)	98,3 (95,2-99,7)	

HBs – antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus surface antigen*);



**Tabela 127.**  
**Serokonwersja/seroprotekcja po podaniu ostatniej dawki szczepienia pierwotnego oraz przed podaniem szczepienia uzupełniającego DTPa -IPV//PRP-T+HBV (Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011)**

Badanie	DTPa -IPV//PRP-T+HBV							
	Dutta 2009		Thisyakorn 2010		Madhi 2011		Tregnaghi 2011	
	po 3 dawkach szczepienia pierwotnego	przed szczepieniem uzupełniającym	po 3 dawkach szczepienia pierwotnego	przed szczepieniem uzupełniającym	po 3 dawkach szczepienia pierwotnego	przed szczepieniem uzupełniającym	po 3 dawkach szczepienia pierwotnego	przed szczepieniem uzupełniającym
Anty-HBs %, (95% CI)	-	-	100 (97,9-100)	-	100,0 (98,1-100,0)	99,4 (96,7-100,0)	100 (98,6-100)	99,5 (97,5-100)
Anty-blonica %, (95% CI)	99,1 (96,6-99,9)	≥0,01 IU/ml: 82,3 (76,3-87,4) ≥0,1 IU/ml 14,1 (9,6-19,8)	99,4 (96,8-100)	≥0,01 IU/ml: 72,7 (65,1-79,4) ≥0,1 IU/ml 14,4 (7,8-18,5)	100,0 (98,2-100,0)	≥0,01 IU/ml: 95,7 (90,3-98,6) ≥0,1 IU/ml: 12,8 (7,4-20,3)	99,6 (98,0-100)	74,7 (68,4-80,3)
Anty-tężec %, (95% CI)	100 (98,3-100)	≥0,01 IU/ml: 100,0 (98,0-100,0) ≥0,1 IU/ml: 84,2 (78,2-89,2)	100 (97,9-100)	≥0,01 IU/ml: 100 (97,7-100) ≥0,1 IU/ml: 88,8 (82,9-93,2)	100,0 (98,2-100,0)	≥0,01 IU/ml: 100,0 (97,6-100,0) ≥0,1 IU/ml: 70,9 (62,9-78,0)	100 (98,6-100)	100 (98,3-100)
Anty-polio typ I %, (95% CI)	100 (98,3-100)	98,4 (95,5-99,7)	100 (97,9-100)	97,5 (93,8-99,3)	100,0 (98,2-100,0)	100,0 (97,3-100,0)	100 (98,6-100)	100 (98,2-100)
Anty-polio typ II %, (95% CI)	99,1 (96,6-99,9)	97,9 (94,6-99,4)	100 (97,9-100)	99,4 (96,6-100)	100,0 (98,2-100,0)	97,2 (93,0-99,2)	100 (98,6-100)	99,5 (97,3-100)
Anty-polio typ III	100 (98,3-100)	98,4 (95,5-99,7)	100 (97,9-100)	95,0 (90,4-97,8)	100,0 (98,2-100,0)	100,0 (97,2-100,0)	100 (98,6-100)	98,0 (95,0-99,5)

Badanie		DTPa -IPV//PRP-T+HBV							
		Dutta 2009		Thisyakorn 2010		Madhi 2011		Tregnaghi 2011	
		po 3 dawkach szczepienia pierwotnego	przed szczepieniem uzupełniającym	po 3 dawkach szczepienia pierwotnego	przed szczepieniem uzupełniającym	po 3 dawkach szczepienia pierwotnego	przed szczepieniem uzupełniającym	po 3 dawkach szczepienia pierwotnego	przed szczepieniem uzupełniającym
% (95% CI)									
Anty- krztu- siec %, (95% CI)	PT	93,7 (89,5-96,6)	-	94,1 (89,4-97,1)	-	97,5 (94,2-99,2)	-	92,9 (88,9-95,8)	-
	FHA	85,7 (80,2-90,1)	-	93,0 (88,1-96,3)	-	83,9 (78,1-88,7)	-	90,0 (85,5-93,4)	-
Anty-PRP, % (95% CI)		98,6 (95,9-99,7)	≥ 0,15 µg 90,0 (85,0-93,8)	≥ 0,15 µg 100,0(97,9- 100)	≥ 0,15 µg 94,4 (89,7-97,4)	94,6 (90,6-97,3)	≥ 0,15 µg/ml 65,7 (58,2-72,7)	97,4 (94,7-99,0)	≥ 0,15 µg/ml 75,6 (69,3-81,1)
			≥ 1,0 µg 60,0 (52,9-66,8)	≥ 1,0 µg 96,5 (92,6- 98,7)	≥ 1,0 µg 57,1 (49,1-64,9)		≥ 1,0 µg/ml 25,1 (18,9-32,2)		≥ 1,0 µg/ml 18,4(13,5-24,2)

HBs – antygen powierzchniowy wirusa zapalenia wątroby typu B (ang. *hepatitis B virus surface antigen*);

W badaniu *Kanra 2000* poziom serokonwersji dla wszystkich analizowanych składników szczepionek nie był klinicznie istotnie niższy niż założony poziom referencyjny. Poziom serokonwersji dla wszystkich analizowanych składników szczepionek jest uważany za klinicznie akceptowalny.

Poza danymi zamieszczonymi w powyższej tabeli autorzy badania *Thisyakorn 2010* przedstawili informacje, iż ponad dwukrotny wzrost w poziomie przeciwciał skierowanych przeciwko PT oraz FHA wystąpił odpowiednio u 97,6% oraz 97,7% dzieci.

#### 10.4.2. Średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał (GMT/GMC)

W poniższej tabeli przedstawiono wartości GMT/GMC uzyskane w analizowanych badaniach.

**Tabela 128.**

**GMT (średnia geometryczna miana przeciwciał) po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa -IPV//PRP-T+HBV w schemacie szczepienia pierwotnego**

DTPa-IPV//PRP-T+HBV											
Badanie	Kanra 2000		Mallet 2000		Dutta 2009		Capeding 2008				
	przed szczepieniem	po szczepieniu	przed szczepie- niem	po szczepieniu	przed szczepieniem	po szczepieniu	przed szczepieniem		po szczepieniu		
<b>Anty-HBs (95% CI)</b>	1,98 (1,51-2,59)	613,0 (516,0- 728,0)	5,77 (4,22-7,90)	983 (871-1109)	-	-	2,15 (1,51- 3,08)	1,16 (0,808- 1,66)	601,0 (508- 712)	207,0 (166- 257)	
<b>Anty-błonica (95% CI)</b>	0,004 (0,004-0,005)	0,966 (0,875- 1,066)	0,38 (0,32-0,46)	1,65 (1,52-1,80)	0,028 (0,022-0,033)	0,046 (0,040- 0,053)	0,019 (0,016- 0,024)	0,018 (0,15- 0,023)	0,051 (0,044- 0,060)	0,051 (0,043- 0,060)	
<b>Anty-tężec (95% CI)</b>	0,023 (0,016-0,035)	1,5 (1,327- 1,695)	0,38 (0,32-0,46)	1,65 (1,52-1,80)	1,96 (1,69-2,28)	0,93 (0,86-1,0)	0,676 (0,513- 0,890)	0,637 (0,480- 0,846)	2,23 (2,04- 2,44)	2,13 (1,93- 2,34)	
<b>Anty-polio typ I (95% CI)</b>	8,7 (7,2-10,5)	596 (476-746)	45,9 (39,5-53,4)	343 (287-411)	18,1 (15,1-21,5)	440,5 (363,4- 533,9)	9,67 (7,89- 11,8)	8,91 (7,32- 10,8)	545 (448- 663)	595 (487- 727)	
<b>Anty-polio typ II (95% CI)</b>	12,1 (9,7-15,1)	561 (434-725)	57,1 (49,8-65,5)	315 (257-385)	20,4 (16,6-25,2)	458,9 (361,4- 582,6)	14,4 (11,6- 17,8)	19,5 (15,4- 23,9)	800 (651- 983)	738 (599- 909)	
<b>Anty-polio typ III (95% CI)</b>	5,4 (4,5-6,3)	1349 (1094-1663)	41,0 (35,3-47,7)	707 (595-841)	9,9 (8,6-11,5)	1510,7 (1283,9- 1777,6)	10,3 (8,68- 12,1)	10,4 (8,59- 12,5)	1988 (1697- 2328)	1594 (1356- 1873)	
<b>Anty- krztu- siec (95% CI)</b>	<b>PT</b>	ELISA: 1,9 (1,6-2,3)	ELISA: 87,1 (80,4-94,3)	1,90 (1,68-2,15)	87,4 (82,1-93,1)	4,9 (4,0-5,9)	321,1 (294,0- 350,8)	3,31 (2,80- 3,91)	2,96 (2,47- 3,54)	136 (122- 150)	150 (136- 165)
		CHO: 10,9 (9,4-12,7)	CHO: 37,7 (34,5-41,2)								

DTPa-IPV//PRP-T+HBV											
Badanie		Kanra 2000		Mallet 2000		Dutta 2009		Capeding 2008			
		przed szczepieniem	po szczepieniu	przed szczepie- niem	po szczepieniu	przed szczepieniem	po szczepieniu	przed szczepieniem		po szczepieniu	
	FHA	4,4 (3,7-5,3)	166,6 (149,6- 185,5)	5,05 (4,46-5,71)	118 (110-128)	5,1 (4,3-5,9)	97,6 (94,6-99,2)	5,29 (4,52- 6,20)	5,16 (4,39- 6,06)	117 (106- 129)	113 (102- 125)
	Anty-PRP (95% CI)	0,13 (0,10-0,16)	1,94 (1,62-2,32)	0,09 (0,08-0,11)	3,69 (3,27-4,17)	0,11 (0,09-0,14)	4,17 (3,52-4,93)	0,208 (0,166- 0,259)	0,228 (0,183- 0,284)	1,94 (1,63- 2,29)	2,09 (1,75- 2,51)

**Tabela 129.**  
GMT (średnia geometryczna miana przeciwciał) po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa -IPV//PRP-T+HBV w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego

DTPa-IPV//PRP-T+HBV								
Badanie		Thisyakorn 2010		Madhi 2011		Tregnaghi 2011		
		po szczepieniu pierwotnym	przed szczepieniem uzupełniającym	po szczepieniu pierwotnym	przed szczepieniem uzupełniającym	przed szczepieniem pierwotnym	po szczepieniu pierwotnym	przed szczepieniem uzupełniającym
	Anty-HBs (95% CI)	1562 (1369-1783)	-	929,2 (786,4-1098,0)	248,66 (209,44-293,22)	0,317 (0,296-0,340)	850 (741-975)	197 (168-230) <sup>1</sup>
	Anty-błonica (95% CI)	0,12 (0,10-0,14)	0,02 (0,02-0,03)	0,9 (0,8-1,0)	0,04 (0,03-0,05)	0,139 (0,110-0,175)	0,175 (0,155-0,199)	0,018 (0,015-0,022) <sup>1</sup>
	Anty-tężec (95% CI)	1,11 (1,01-1,21)	0,30 (0,26-0,35)	0,8 (0,7-0,9)	0,17 (0,15-0,20)	1,16 (0,989-1,37)	1,79 (1,66-1,92)	0,171 (0,153-0,192) <sup>1</sup>
	Anty-polio typ I (95% CI)	1207 (987,6-1474,8)	166,46 (130,17-212,87)	1453,0 (1235,9-1708,3)	233,85 (166,86-327,73)	7,04 (6,08-8,15)	4198 (3595-4901)	232 (193-279)

DTPa-IPV//PRP-T+HBV								
Badanie	Thisyakorn 2010		Madhi 2011		Tregnaghi 2011			
	po szczepieniu pierwotnym	przed szczepieniem uzupełniającym	po szczepieniu pierwotnym	przed szczepieniem uzupełniającym	przed szczepieniem pierwotnym	po szczepieniu pierwotnym	przed szczepieniem uzupełniającym	
<b>Anty-polio typ II (95% CI)</b>	1553 (1284-1880)	250,01 (198,31-315,18)	1699,1 (1410,9-2046,3)	302,95 (217,92-421,16)	10,5 (9,02-12,1)	3223 (2753-3773)	292 (234-366)	
<b>Anty-polio typ III (95% CI)</b>	3004 (2444-3693)	156,07 (121,15-201,06)	2398,2 (1979,8-2905,0)	360,10 (254,69-509,15)	6,77 (6,04-7,60)	5502 (4608-6570)	223 (174-284)	
<b>Anty-krztusiec (95% CI)</b>	<b>PT</b>	175,8 (158,6-194,9)	14,01 (11,98-16,37)	382,6 (353,1-414,6)	11,21 (9,64-13,05)	4,29 (3,63-5,07)	184 (170-199)	12,9 (11,3-14,7) <sup>1</sup>
	<b>FHA</b>	118,8 (108,2-130,4)	13,94 (11,70-16,60)	161,0 (145,9-177,6)	12,89 (10,41-15,96)	5,91 (5,11-6,83)	156 (145-168)	19,0 (16,7-21,6) <sup>1</sup>
<b>Anty-PRP (95% CI)</b>	9,53 (7,91-11,5)	1,21 (0,98-1,50)	2,0 (1,6-2,5)	0,35 (0,26-0,46)	0,106 (0,090-0,124)	3,93 (3,35-4,62)	0,326 (0,270-0,394) <sup>1</sup>	

<sup>1</sup>GMC – średnia geometryczna stężenia przeciwciał

Autorzy badania *Dutta 2009* przedstawili informacje, iż 90,0% dzieci po przyjęciu trzech dawek szczepienia uzyskało poziom przeciwciał przeciwko PRP  $\geq 1,0$   $\mu\text{g/ml}$ , natomiast u odpowiednio 97,1% oraz 92,4% wystąpił ponad dwukrotny wzrost poziomu przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom krztuśca: PT oraz FHA.

W badaniu *Tregnaghi 2011* przedstawiono współczynniki seroprotekcji przed podaniem badanym dzieciom uzupełniającej dawki szczepienia. Z przedstawionych danych wynika, iż dla większości antygenów osiągnięto minimalny poziom przeciwciał jaki można uznać za skorelowany z ochroną zapewnianą przez szczepienia.

## 10.5. Bezpieczeństwo

W analizie bezpieczeństwa ocenianej interwencji uwzględniono dane przedstawione w badaniach *Kanra 2000*, *Mallet 2000*, *Capeding 2008*, *Dutta 2009*, *Thisyakorn 2010*, *Madhi 2011*, *Tregnaghi 2011*. W fazie szczepienia uzupełniającego w badaniach *Dutta 2009*, *Thisyakorn 2010*, *Madhi 2011* oraz *Tregnaghi 2011* oceniano oddzielnie profil bezpieczeństwa szczepionki DTPa-IPV//PRP~T stosowanej jako szczepienie uzupełniające bez koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B. W związku z tym dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ww. badań nie zostaną uwzględnione w niniejszym rozdziale, przedstawiono je jednakże w rozdziale 6.

### 10.5.1. Definicje punktów końcowych

W tabeli poniżej zestawiono przedstawione w badaniach włączonych do analizy definicje spodziewanych odczynów poszczepiennych sklasyfikowanych jako poważne, uwzględnionych w ocenie bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

**Tabela 130.**  
**Przedstawione w badaniach definicje spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych sklasyfikowanych jako poważne (*Capeding 2008*, *Dutta 2009*, *Thisyakorn 2010*, *Madhi 2011*, *Tregnaghi 2011*)**

Parametr	Definicja	<i>Capeding 2008</i>	<i>Dutta 2009</i>	<i>Thisyakorn 2010</i>	<i>Madhi 2011</i>	<i>Tregnaghi 2011</i>
Zaczerwienienie oraz obrzęk	zaczerwienienie o rzeczywistej średnicy $\geq 5$ cm w miejscu iniekcji z towarzyszącym obrzękiem	-	+	+	+	+
Gorączka	temperatura ciała $\geq 39^{\circ}\text{C}$	$\geq 40^{\circ}\text{C}$	+	+	+	$\geq 39,1^{\circ}\text{C}$
Ból/wrażliwość	płacz w momencie poruszania kończyną/ ból uniemożliwiający	+	+	+	+	+

Parametr	Definicja	Capeding 2008	Dutta 2009	Thisyakorn 2010	Madhi 2011	Tregnaghi 2011
	normalną aktywność					
<b>Drażliwość</b>	rozdrażnienie, nieutulenie	+	-	+	+	+ <sup>1</sup>
<b>Płacz</b>	płacz trwający ≥ 3 godz.		-	+	+	+
<b>Senność</b>	ciągły sen przez większość czasu lub trudności z wybudzaniem	-	-	+	+	+
<b>Utrata apetytu</b>	odmowa przyjęcia ≥ 3 posiłków lub nieprzyjmowanie przez dziecko większości posiłków	-	-	+	+	+
<b>Wymioty</b>	≥ 6 epizodów/24 godz. lub konieczność dożylnego nawodnienia	-	-	-	+	+ <sup>2</sup>
<b>Biegunka</b>	częste płynne stolce	-	-	-	-	+

<sup>1</sup>Drażliwość trwająca ≥ 3 godz. <sup>2</sup>Częste wymioty, niemożność doustnego przyjmowania płynów i posiłków.

Autorzy badań *Kanra 2000* oraz *Mallet 2000* nie przedstawili definicji spodziewanych odczynów poszczepiennych sklasyfikowanych jako poważne.

W tabeli poniżej zestawiono dane dotyczące zakresów czasowych, w których rejestrowane były miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne.

**Tabela 131.**  
Zakresy czasowe, w których rejestrowano poszczególne niepożądane odczyny poszczepienne (*Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011*)

Badanie	Natychmiastowe niepożądane odczyny poszczepienne	Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne
<b>DTPa-IPV//PRP~T - szczepienie pierwotne i uzupełniające</b>				
<i>Dutta 2009</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 30 min. po iniekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 8 dni po iniekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 30 dni po iniekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przez cały okres trwania badania</li> </ul>
<i>Thisyakorn 2010</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 30 min. po iniekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 8 dni po iniekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 30 dni po iniekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przez cały okres trwania badania</li> </ul>
<i>Madhi 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 30 min. po iniekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 7 dni po iniekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do kolejnej wizyty wg zaplanowanego schematu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przez cały okres trwania badania następnie do 6 miesięcy po jego zakończeniu</li> </ul>
<i>Tregnaghi 2011</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 30 min. po iniekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 7 dni po iniekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 30 dni po iniekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przez cały okres trwania badania</li> </ul>
<b>DTPa-IPV//PRP~T - szczepienie pierwotne</b>				
<i>Kanra 2000</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 15 min. po iniekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 3 dni po iniekcji – pomiar temperatury metodą rektalną;</li> <li>do 7 dni po iniekcji - niepożądane odczyny poszczepienne wymagające konsultacji lekarskiej;</li> <li>obowiązek zgłaszania każdego przypadku ciężkiego NOP wymagającego hospitalizacji</li> </ul>		
<i>Mallet 2000</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 15 min. po iniekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>15 min. – 72 godz. po iniekcji – miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne;</li> <li>do 30 dni po iniekcji – niepożądane odczyny poszczepienne wymagające konsultacji lekarskiej</li> </ul>		
<i>Capeding 2008</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 30 min. po iniekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 8 dni po iniekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>do 30 dni po iniekcji</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bd</li> </ul>



### 10.5.2. Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem

W tabeli poniżej przedstawiono liczby i odsetki dzieci, u których wystąpił co najmniej jeden miejscowy lub uogólniony odczyn po podaniu każdej z dawek szczepionek DTPa-IPV//PRP~T i HBV.

**Tabela 132.**  
**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpił co najmniej 1 odczyn poszczepienny po podaniu szczepionek DTPa-IPV//PRP~T i HBV (Thisyakorn 2010, Tregnaghi 2011)**

Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem	<i>Thisyakorn 2010</i> N=186	<i>Tregnaghi 2011</i> N=312
<b>po podaniu 3 dawek w schemacie szczepienia pierwotnego, n (%)</b>	124 <sup>1</sup> (66,7) 128 <sup>2</sup> (68,8)	307 (98,4)*

\*Obliczona na podstawie dostępnych danych.<sup>1</sup>Dotyczy spodziewanych miejscowych odczynów poszczepiennych.<sup>2</sup>Dotyczy spodziewanych uogólnionych odczynów poszczepiennych.

### 10.5.3. Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne

Szczegółowe informacje dotyczące rejestrowanych w trakcie badań ciężkich odczynów poszczepiennych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 133.**  
**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po okresie szczepienia pierwotnego (Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011)**

Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne	<i>Kanra 2000</i> N=162	<i>Mallet 2000</i> N=425	<i>Capeding 2008</i> N=397 <sup>1</sup>	<i>Dutta 2009</i> N=224*	<i>Thisyakorn 2010</i> N=186	<i>Madhi 2011</i> N=212	<i>Tregnaghi 2011</i> N=312
<b>Ogółem n (%)</b>	0 (0)	bd	bd	11 (4,9)*	10 (5,4)	20 (9,4)*	22*(7,1)
<b>Związane ze szczepionką n (%)</b>	0 (0)	bd	0 (0)	0 (0)	0 (0)	bd	0 (0)
<b>Zgony, n (%)</b>	bd	0 (0)	bd	bd	bd	2 (9,4)*	bd
<b>Liczba zdarzeń</b>	0	bd	bd	bd	14	22	bd

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

<sup>1</sup>Liczba dzieci, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepienia (DTPa-IPV//PRP~T i HBV).

Wśród ciężkich niepożądanych odczynów poszczepiennych rejestrowanych po szczepieniu w schemacie pierwotnym autorzy wymieniają: infekcje wirusowe, infekcje dróg moczowych, zapalenie oskrzeli, nieżyt żołądka i jelit (*Thisyakorn 2010*). Ponadto w badaniu *Madhi 2011* zarejestrowano przypadki epilepsji. Oba zarejestrowane w ww. badaniu zgony nastąpiły w wyniku nieżyty żołądka i jelit.

### 10.5.4. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne

W tabelach poniżej przedstawiono informacje dotyczące spodziewanych miejscowych odczynów poszczepiennych raportowanych po podaniu poszczególnych dawek szczepionek DTPa-IPV//PRP~T i HBV oraz ogółem rejestrowane podczas szczepienia pierwotnego.

**Tabela 134.**

**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne w rozróżnieniu na poszczególne dawki szczepionki DTPa-IPV//PRP~T i HBV, podawane w schemacie szczepienia pierwotnego (Kanra 2000, Tregnaghi 2011)**

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne			Kanra 2000 N=162		Tregnaghi 2011 N <sub>I</sub> = 312 N <sub>II</sub> = 307 N <sub>III</sub> = 304	
			DTPa- IPV//PRP~T	HBV	DTPa- IPV//PRP~T	HBV
Ból, n (%)	I dawka	ogółem	bd		138*(44,2)	123*(39,4)
		3. stopnia			34*(10,9)	26*(8,3)
	II dawka	ogółem			115*(37,5)	88*(28,7)
		3. stopnia			13*(4,2)	11*(3,6)
	III dawka	ogółem			105*(34,5)	84*(27,6)
		3. stopnia			8*(2,6)	6*(2,0)
Zaczerwienie nie/rumień, n (%)	I dawka	ogółem	bd		89*(28,5)	59*(18,9)
		3. stopnia			2*(0,6)	0 (0)
	II dawka	ogółem	3 (1,9)	1 (0,6)*	107*(34,9)	56*(18,2)
		3. stopnia	bd		0 (0)	1*(0,3)
	III dawka	ogółem	1 (0,6)	0 (0)	115*(37,8)	67*(22,0)
		3. stopnia	bd		4*(1,3)	0 (0)
Obrzęk, n (%)	I dawka	ogółem	bd		62*(19,9)	43*(13,8)
		3. stopnia			0 (0)	0 (0)
	II dawka	ogółem			72*(23,5)	37*(12,1)
		3. stopnia			1*(0,3)	0 (0)
	III dawka	ogółem			73*(24,1)	42*(13,9)
		3. stopnia			3*(1,0)	0 (0)
Stwardnienie n(%)	I dawka	ogółem	bd		100*(32,1)	45*(14,4)
		3. stopnia			0 (0)	0 (0)
	II dawka	ogółem			99*(32,2)	41*(13,4)
		3. stopnia			1*(0,3)	0 (0)
	III dawka	ogółem			106*(35,0)	51*(16,8)
		3. stopnia			4*(1,3)	0 (0)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Tabela 135.**  
**Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne pojawiające się w trakcie 72 godzin od iniekcji w rozróżnieniu na poszczególne dawki szczepionki DTPa-IPV//PRP~T i HBV, podawane w schemacie szczepienia pierwotnego (*Mallet 2000*)**

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne			<i>Mallet 2000</i> <sup>2</sup>	
			DTPa-IPV//PRP~T	HBV
<b>Ogółem, %</b>	<b>I dawka</b>		13,7	3,3
	<b>II dawka</b>		15,6	2,6
	<b>III dawka</b>		18,2	5,5
	<b>ogółem</b>		15,8	3,8
<b>Zaczerwienienie, %</b>	<b>≥2 cm</b>	<b>I dawka</b>	3,5	0,7
		<b>II dawka</b>	7,9	1,0
		<b>III dawka</b>	9,1	2,9
		<b>ogółem</b>	6,8	1,5
	<b>≥5 cm</b>	<b>I dawka</b>	0,5	0
		<b>II dawka</b>	0,7	0
		<b>III dawka</b>	1,0	0
		<b>ogółem</b>	0,7	0
<b>Stwardnienie skóry, %</b>	<b>≥2 cm</b>	<b>I dawka</b>	11,1	2,6
		<b>II dawka</b>	14,4	2,4
		<b>III dawka</b>	16,1	4,8
		<b>ogółem</b>	13,8	3,3
	<b>≥5 cm</b>	<b>I dawka</b>	0,3	0
		<b>II dawka</b>	1,0	0
		<b>III dawka</b>	0,7	0,3
		<b>ogółem</b>	0,6	0,1
<b>Inne, %</b>	<b>I dawka</b>		0,9	0,5
	<b>II dawka</b>		0,2	0
	<b>III dawka</b>		0,7	0,2
	<b>ogółem</b>		0,6	0,2

<sup>1</sup>Całkowita liczba iniekcji danej szczepionki podana w ramach poszczególnych dawek. <sup>2</sup>Wynik przedstawiono jako odsetki iniekcji, po podaniu których w ramach poszczególnych dawek wystąpiły określone niepożądane odczyny poszczepienne.

**Tabela 136.**

Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne rejestrowane po szczepieniu pierwotnym z zastosowaniem DTPa-IPV//PRP~T i HBV (Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011)

Miejscowy niepożądany odczyn poszczepienny		Capeding 2008 <sup>1</sup>				Dutta 2009 <sup>1</sup>	Thisyakorn 2010 <sup>1</sup>		Madhi 2011 <sup>1</sup>	
		N=606 <sup>2</sup>		N=579 <sup>2</sup>		N=658 <sup>1</sup>	N=538 <sup>2</sup>	N=361 <sup>2</sup>	N=628 <sup>2</sup>	N=628 <sup>2</sup>
		DTPa-IPV//PRP~T <sup>3</sup>	HBV <sup>3</sup>	DTPa-IPV//PRP~T <sup>4</sup>	HBV <sup>4</sup>	DTPa-IPV//PRP~T	DTPa-IPV//PRP~T	HBV	DTPa-IPV//PRP~T	HBV
<b>Ogółem, % (%95 CI)</b>		12,9	13,9	22,1	19,1	bd	43,9 (36,6; 48,2)	43,5 (38,3; 48,8)	57,5 (53,5; 61,4)	51,1 (47,1; 55,1)
<b>Ogółem poważne, % (%95 CI)</b>		0,3	0,2	0,7	0,5	bd	0,2 (0,0; 1,0)	0,6 (0,1; 2,0)	0,6 (0,2; 1,6)	0,6 (0,2; 1,6)
<b>Ból, wrażliwość, % (%95 CI)</b>	<b>ogółem</b>	12,0	13,7	21,2	18,9	17,3	27,1 (23,4; 31,1)	29,6 (25,0; 34,6)	48,2 (44,3; 52,2)	43,6 (39,7; 47,6)
	<b>poważne</b>	0,3	0,2	0,7	0,5	0,3	0,2 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 1,0)	0,6 (0,2; 1,6)	0,6 (0,2; 1,6)
<b>Zaczerwienienie/ rumień % (%95 CI)</b>	<b>ogółem</b>	0,5	1,2	0,4	0,2	6,1	29,2 (25,4; 33,2)	29,4 (27,4; 34,4)	27,5 (24,1; 31,2)	21,5 (18,3; 24,9)
	<b>poważne</b>	0	0	0	0	0,0	0,0 (0,0; 0,7)	0,0 (0,0; 1,0)	0,0 (0,0; 0,6)	0,0 (0,0; 0,6)
<b>Obrzęk, % (%95 CI)</b>	<b>ogółem</b>	1,0	0,7	2,8	1,8	5,0	13,8 (11,0; 17,0)	11,9 (8,8; 15,7)	25,8 (22,4; 29,4)	21,0 (17,9; 24,4)
	<b>poważne</b>	0	0	0	0	0,2	0,0 (0,0; 0,7)	0,6 (0,1; 2,0)	0,0 (0,0; 0,6)	0,0 (0,0; 0,6)

Wysokoskojarzone szczepionki: *Infanrix®-IPV/Hib* ██████████ stosowane u dzieci do 36 miesiąca życia  
- przegląd systematyczny

Miejscowy niepożądany odczyn poszczepienny		Capeding 2008 <sup>1</sup>				Dutta 2009 <sup>1</sup>	Thisyakorn 2010 <sup>1</sup>		Madhi 2011 <sup>1</sup>	
		N=606 <sup>2</sup>		N=579 <sup>2</sup>		N=658 <sup>1</sup>	N=538 <sup>2</sup>	N=361 <sup>2</sup>	N=628 <sup>2</sup>	N=628 <sup>2</sup>
		DTPa- IPV//PRP~ T <sup>3</sup>	HB V <sup>3</sup>	DTPa- IPV//PRP~ T <sup>4</sup>	HBV <sup>4</sup>	DTPa- IPV//PRP~T	DTPa- IPV//PRP~T	HBV	DTPa- IPV//PRP ~T	HBV
Stwardnienie, % (%95 CI)	ogółem	2,0	0,7	3,0	1,2	bd				
	poważne	0	0	0	0		bd	bd		bd

<sup>1</sup>Wynik przedstawiono jako odsetki iniekcji, po których wystąpiły poszczególne niepożądane odczyny poszczepienne. <sup>2</sup>Łączna liczba iniekcji w ramach poszczególnych dawek podana w każdej z grup. <sup>3</sup>Dzieci szczepione DTPa-IPV//PRP~T w 6,10 i 14 tyg. życia oraz HBV w 0,6. i 14 tyg. życia. <sup>4</sup>Dzieci szczepione DTPa-IPV//PRP~T i HBV w 6,10 i 14 tyg. życia.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące odczynów poszczepiennych wymagających konsultacji lekarskich, pojawiających się w okresie 7 dni od podania skojarzenia szczepionek DTPa-IPV//PRP~T i HBV w schemacie szczepienia pierwotnego raportowanych w badaniu *Kanra 2000*.

**Tabela 137.**  
**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły niepożądane odczyny poszczepienne wymagające konsultacji lekarskiej w trakcie 7 dni po podaniu każdej z dawek szczepionek DTPa-IPV//PRP~T i HBV, podawanych w schemacie szczepienia pierwotnego (*Kanra 2000*)**

Niepożądane odczyny poszczepienne wymagające konsultacji lekarskiej	<i>Kanra 2000</i> N=162
<b>Ogółem, n (%)</b>	12 (7,4)*
<b>Związane ze szczepieniem, n (%)</b>	0 (0)
<b>I dawka</b>	2 (1,2)*
<b>II dawka</b>	5 (3,1)*
<b>III dawka</b>	5 (3,1)*

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.

Autorzy badania *Kanra 2000* wśród odczynów poszczepiennych wymagających konsultacji lekarskiej wymieniają: ostre zapalenie oskrzelików (2 przypadki); gorączkę, ostre zapalenie ucha środkowego, grypę (po 1 przypadku); zapalenie górnych dróg oddechowych (4 przypadki), ostry nieżyt żołądka i jelit (3 przypadki).

### 10.5.5. Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne

Poniższa tabela prezentuje dostępne dane dotyczące spodziewanych uogólnionych odczynów poszczepiennych raportowanych w badaniach włączonych do analizy.

**Tabela 138.**  
**Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne w rozróżnieniu na poszczególne dawki szczepienia DTPa-IPV//PRP~T i HBV w schemacie szczepienia pierwotnego (*Mallet 2000, Dutta 2009, Tregnaghi 2011*)**

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		<i>Mallet 2000</i> <sup>1</sup> N <sub>I</sub> =424 <sup>1</sup> N <sub>II</sub> =418 <sup>1</sup> N <sub>III</sub> =417 <sup>1</sup>	<i>Dutta 2009</i> <sup>4</sup> N <sub>I</sub> =224 <sup>1</sup> N <sub>II</sub> =217 <sup>1</sup> N <sub>III</sub> =217 <sup>1</sup>	<i>Tregnaghi 2011</i> N <sub>I</sub> =312 N <sub>II</sub> =307 N <sub>III</sub> =304
<b>Gorączka, n (%)</b>	<b>I dawka</b>	4,7 <sup>2</sup>	17,0	71*(22,8)
	<b>II dawka</b>	17,2 <sup>2</sup>	12,4	84*(27,4)
	<b>III dawka</b>	21,8 <sup>2</sup>	16,6	83*(27,3)
<b>Poważna gorączka n (%)</b>	<b>I dawka</b>	0,2 <sup>3</sup> 0,2	0,4	0 (0)
	<b>II dawka</b>	0,24 <sup>3</sup> 0,0	0,5	1*(0,3)
	<b>III dawka</b>	3,4 <sup>3</sup> 0,5	0,0	2*(0,7)

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		Mallet 2000 <sup>1</sup> N <sub>I</sub> =424 <sup>1</sup> N <sub>II</sub> =418 <sup>1</sup> N <sub>III</sub> =417 <sup>1</sup>	Dutta 2009 <sup>2</sup> N <sub>I</sub> =224 <sup>1</sup> N <sub>II</sub> =217 <sup>1</sup> N <sub>III</sub> =217 <sup>1</sup>	Tregnaghi 2011 N <sub>I</sub> =312 N <sub>II</sub> =307 N <sub>III</sub> =304
Drażliwość n (%)	I dawka	28,8	15,6	134*(42,9)
	II dawka	22,7	12,0	112*(36,5)
	III dawka	19,7	13,4	97*(31,9)
Niepohamowany płacz, n (%)	I dawka		14,3	113*(36,2)
	II dawka	bd	11,1	89*(29,0)
	III dawka		11,5	71*(23,4)
Bezsennaść, n (%)	I dawka	4,5		
	II dawka	4,1	bd	bd
	III dawka	5,0		
Senność, n (%)	I dawka	14,4	16,5	109*(34,9)
	II dawka	9,3	6,9	73*(23,8)
	III dawka	6,0	6,9	65*(21,4)
Utrata apetytu, n (%)	I dawka	9,2	11,6	72*(23,1) <sup>6</sup>
	II dawka	9,1	7,4	52*(16,9) <sup>6</sup>
	III dawka	7,4	7,8	53*(17,4) <sup>6</sup>
Wymioty/biegunka, n (%)	I dawka	6,8	17,0 <sup>5</sup>	61*(19,6)/ 60*(19,2)
	II dawka	4,3	11,1 <sup>5</sup>	41*(13,4)/ 43*(14,0)
	III dawka	6,5	11,5 <sup>5</sup>	23*(7,6)/ 31*(10,2)
Inne, n (%)	I dawka	3,8		
	II dawka	4,1	bd	bd
	III dawka	6,2		

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.<sup>1</sup>Łączna liczba szczepionek DTPa-IPV//PRP~T (Dutta 2009) lub skojarzenia DTPa-IPV//PRP~T+HBV (Mallet 2000) przyjętych w ramach poszczególnych dawek przez analizowaną populację.<sup>2</sup>Temperatura >38°C.<sup>3</sup>Odpowiednio dla przedziału temperatur: 39,0-39,9°C, ≥40°C.<sup>4</sup>Wyniki przedstawiono jako odsetki iniekcji, po przyjęciu których zarejestrowano uogólniony odczyn poszczepienny.<sup>5</sup>Dotyczy tylko wymiotów.<sup>6</sup>W badaniu sklasyfikowano jako „anoreksja”.

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne ogółem oraz poważne rejestrowane po zastosowaniu szczepienia pierwotnego zestawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 139.**

**Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne rejestrowane po szczepieniu pierwotnym z użyciem DTPa-IPV//PRP~T i HBV (Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011)**

Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		Mallet 2000 <sup>2</sup> N=1259 <sup>1</sup>	Capeding 2008 <sup>2</sup>		Dutta 2009 <sup>2</sup> N=658 <sup>1</sup>	Thisyakorn 2010 <sup>2</sup> N=538 <sup>1</sup>	Madhi 2011 <sup>2</sup> N=630 <sup>1</sup>
			DTPa-IPV//PRP~T + HBV <sup>3</sup> N=606 <sup>1</sup>	DTPa-IPV//PRP~T + HBV <sup>4</sup> N=579 <sup>1</sup>			
<b>Ogółem</b>		42,2	22,9	25,4	bd	45,4 (41,1; 49,7)	60,2 (56,2; 64,0)
<b>Ogółem poważne</b>		bd	0,5	0,7		1,3 (0,5; 2,7)	3,0 (1,8; 4,7)
<b>Gorączka, % (%95 CI)</b>	<b>ogółem</b>	14,5	12,2	11,0	15,3	11,5 (9,0; 14,5)	14,6 (11,9; 17,6)
	<b>poważne</b>	bd	0	0,5	0,3	0,9 (0,3; 2,2)	0,6 (0,2; 1,6)
<b>Drażliwość, % (%95 CI)</b>	<b>ogółem</b>	23,7	11,6	16,6	13,7	32,2 (28,2; 36,3)	34,1 (30,4; 38,0)
	<b>poważne</b>	bd	0,5	0,2	0,0	0,4 (0,0; 1,3)	1,0 (0,4; 2,1)
<b>Płacz, % (%95 CI)</b>	<b>ogółem</b>	0	bd		12,3	34,9 (30,9; 39,1)	37,9 (34,1; 41,9)
	<b>poważne</b>	0	bd		0,2	0,2 (0,0; 1,0)	1,3 (0,5; 2,5)
<b>Bezsenność, % (%95 CI)</b>	<b>ogółem</b>	4,5	bd		bd	bd	bd
	<b>poważne</b>	bd	bd		bd	bd	bd
<b>Senność, % (%95 CI)</b>	<b>ogółem</b>	9,9	5,4	5,4	10,2	13,2 (10,5; 16,4)	25,6 (22,2; 29,2)
	<b>poważne</b>	bd	0	0	0,2	0,0 (0,0; 0,7)	0,5 (0,1; 1,4)
<b>Utrata apetytu, % (%95 CI)</b>	<b>ogółem</b>	8,6	6,3	6,5	9,0	13,6 (10,8; 16,8)	19,0 (16,1; 22,3)
	<b>poważne</b>	bd	0	0	0,2 <sup>6</sup>	0,2 (0,0; 1,0)	0,6 (0,2; 1,6)
<b>Wymioty</b>	<b>ogółem</b>	5,9	bd		13,2	14,7 (11,8; 18,0)	21,7 (18,6; 25,2)



Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne		Mallet 2000 <sup>2</sup> N=1259 <sup>1</sup>	Capeding 2008 <sup>2</sup>		Dutta 2009 <sup>2</sup> N=658 <sup>1</sup>	Thisyakorn 2010 <sup>2</sup> N=538 <sup>1</sup>	Madhi 2011 <sup>2</sup> N=630 <sup>1</sup>
			DTPa-IPV//PRP~T + HBV <sup>3</sup> N=606 <sup>1</sup>	DTPa-IPV//PRP~T + HBV <sup>4</sup> N=579 <sup>1</sup>			
<b>% (%95 CI)</b>	<b>poważne</b>	bd			0,2	0,0 (0,0; 0,7)	0,5 (0,1; 1,4)
<b>Inne, %</b>	<b>ogółem</b>	4,7	bd		bd	bd	bd

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych. <sup>1</sup>Łączna liczba iniekcji DTPa-IPV//PRP~T przyjętych w ramach poszczególnych dawek przez analizowaną populację. <sup>2</sup>Wynik przedstawiono jako odsetek iniekcji, po przyjęciu których zarejestrowano uogólniony odczyn poszczepienny. <sup>3</sup>Dzieci szczepione DTPa-IPV//PRP~T w 6,10 i 14 tyg. życia oraz HBV w 0.,6. i 14 tyg. życia. <sup>4</sup>Dzieci szczepione DTPa-IPV//PRP~T i HBV w 6,10 i 14 tyg. życia.

### 10.5.6. Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje dotyczące niespodziewanych odczynów poszczepiennych rejestrowanych po szczepieniu pierwotnym.

**Tabela 140.**

**Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym (Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011)**

Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne	Capeding 2008 N=397 <sup>1</sup>	Dutta 2009 N=224*	Thisyakorn 2010 N=186*	Madhi 2011 N=212	Tregnaghi 2011 N=313
<b>Ogółem, n (%)</b>	213 (53,7)	119 (53,1)	118 (63,4)	2 <sup>3</sup> (0,9) 155 (73,1)	70 (22,4)
<b>Związane ze szczepieniem, n (%)</b>	2 <sup>2</sup>	1 <sup>2</sup>	bd	bd	11 (3,5)

\*Obliczono na podstawie dostępnych danych.<sup>1</sup>Liczba dzieci, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepienia (DTPa-IPV//PRP~T i HBV).<sup>2</sup>Wynik w postaci liczby zdarzeń.<sup>3</sup>Kolejno dla miejscowych i uogólnionych odczynów poszczepiennych.

Autorzy badania *Capeding 2008* wśród niespodziewanych odczynów poszczepiennych wymieniają: infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie nosogardzieli, gorączkę i kaszel. Najczęściej występujące w badaniu *Thisyakorn 2010* niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne to: infekcje górnych dróg oddechowych, gorączka i biegunka. W badaniu *Madhi 2011* do niespodziewanych odczynów poszczepiennych zaliczono m.in.: biegunkę, infekcje górnych dróg oddechowych, niezżyt żołądka i jelit, zapalenie ucha środkowego, katar, anginę i uogólnioną wysypkę.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]





Wysokoskojarzone szczepionki: *Infanrix®-IPV/Hib* ██████████ stosowane u dzieci do 36 miesiąca życia  
- przegląd systematyczny

—	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T

—	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T
T	.	.	T	T	.	T	T	.	.	.
T	—	T	T	T	T	T	T	T	T	T
—	T	T	T	T	—	T	T	T	—	T
—	T	T	T	T	T	T	T	T	T	T





██████████		██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	█	█	█	█
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	█	█	█	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	█	█	██████████	██████████





██████████ ██████████ ██████████	██████████											
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
██████████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
██████████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
██████████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
██████████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
██████████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
██████████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
██████████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
██████████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
██████████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
██████████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■
██████████	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■















██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	• ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	• ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	• ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	• ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████













Wysokoskojarzone szczepionki: *Infanrix®-IPV/Hib* [redacted]  
stosowane u dzieci do 36 miesiąca życia - przegląd systematyczny

---

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]





[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]

[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]

[redacted]	[redacted]							
	[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]		[redacted]							
		[redacted]		[redacted]		[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



[redacted]												
[redacted]												
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]







[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

██████████		██████████								
		██████████	██████████			██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████								
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████								























[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	-	-	-	-	-
[redacted]	-	-	-	-	-

[redacted]

[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]













[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]













[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]





[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]















[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



██████████		██████████	██████████	█	██████████	██████████
█	█	██████████	██████████	█	██████████	██████████
		██████████	██████████	█	██████████	██████████
		██████████	██████████	█	██████████	██████████
	█	██████████	██████████	█	██████████	██████████
		██████████	██████████	█	██████████	██████████
		██████████	██████████	█	██████████	██████████
█	█	██████████	██████████	█	██████████	██████████
		██████████	██████████	█	██████████	██████████
		██████████	██████████	█	██████████	██████████
	█	██████████	██████████	█	██████████	██████████
		██████████	██████████	█	██████████	██████████
		██████████	██████████	█	██████████	██████████
█	█	██████████	██████████	█	██████████	██████████









Wysokoskojarzone szczepionki: Infanrix®-IPV/Hib ██████████ stosowane u dzieci do 36 miesiąca życia  
- przegląd systematyczny

██████████		██████████	██████████	█	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	█	██████████	██████████
██████████						

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]









[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]













[redacted]  
[redacted]  
[redacted]



██████████		██████████		██████████
██████████		██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████





































██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	

██████████		██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████				██████████	
		██████████		██████████		██████████	
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Wysokoskojarzone szczepionki: *Infanrix®-IPV/Hib* ██████████ stosowane u dzieci do 36 miesiąca życia  
- przegląd systematyczny

██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████











█	█	█	█	█	█
█	█	█	█		█
	█ █ █	█ █ █	█		
	█	█	█		
█	█ █ █	█ █ █	█	█	█
	█ █ █	█ █ █	█	█	█
█	█ █	█ █	█	█	█
	█ █	█ █	█	█	█





[redacted]

[redacted]







[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		[redacted]
[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]	
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]

[redacted]  
[redacted]



██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

██████████

██████████

██████████

██████████

██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████

██████████















[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]



██████████		██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████







██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████ • ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████ • ██████████	██████████			
██████████	██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████	██████████	██████████	██████████ ██████████
	██████████ ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████ ██████████			
	██████████ ██████████ ██████████	██████████ ██████████			
██████████	██████████ • ██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████			













[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]





[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]





[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]



Wysokoskojarzone szczepionki: Infanrix®-IPV/Hib [redacted]  
stosowane u dzieci do 36 miesiąca życia - przegląd systematyczny

---

[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]



██████████		██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████









█	█	█	█	█	█
█	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █		█ █ █ █
	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █
	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █
	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █
	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █
	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █
█	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █	█ █ █ █

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	[redacted] [redacted] [redacted] [redacted] [redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]





Wysokoskojarzone szczepionki: *Infanrix®-IPV/Hib* [redacted]  
stosowane u dzieci do 36 miesiąca życia - przegląd systematyczny

---

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

██████████		██████████		██████████	██████████
		██████████	██████████		
██████████		██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████	██████████









[redacted]

[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]

██████████		██████████	██████████	██████████
██████████		██████████	██████████	██████████
██████████		█	█	██████████
█	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	█	██████████	

















[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

██████████		██████████								██████████				
		██████████				██████████				██████████		██████████		
		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
██████████		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
██████████		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
██████████		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
██████████	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
██████████	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
██████████	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
██████████		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
██████████	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█

[redacted]

██████████		██████████								██████████							
		██████████				██████████				██████████				██████████			
		█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
██████████	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
██████████	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
██████████	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
██████████	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
██████████	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
██████████	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█
	██████████	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█





[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]







[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]			[redacted]	
[redacted]			[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]





[redacted]			[redacted]	
[redacted]			[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]			[redacted]	
[redacted]			[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]





## 16. OCENA JAKOŚCI DANYCH ZGODNIE Z GRADE

Tabela 287.

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – immunogenność; grupa DTPa-HBV-IPV/Hib vs grupa DTPa-IPV/Hib + HBV; okres obserwacji: 1 msc po 3. dawce szczepionek, przed szczepieniem uzupełniającym, 3,5-4 lata po szczepieniu uzupełniającym (*Aristegui 2003, Zepp 2004*)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: seroprotekcja (okres obserwacji: 1 msc po III dawce szczepionek): grupa DTPa-HBV-IPV/Hib vs grupa DTPa-IPV/Hib + HBV</b>							
<b>Poziom przeciwciał anty-polio typ 2 (<math>\geq 1:8</math>)</b>							
<i>Aristegui 2003</i>	wiełosrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-HBs (<math>\geq 10</math> mIU/ml)</b>							
<i>Aristegui 2003</i>	wiełosrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-PRP (<math>\geq 1,0</math> <math>\mu</math>g/ml)</b>							
<i>Aristegui 2003</i>	wiełosrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-krztusiec: Anty-PT</b>							
<i>Aristegui 2003</i>	wiełosrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-krztusiec: anty-FHA</b>							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Arístegui 2003</b>	wieośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-krztusiec: anty-PRN</b>							
<b>Arístegui 2003</b>	wieośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: seroprotekcja (okres obserwacji: przed szczepieniem uzupełniającym): grupa DTPa-HBV-IPV/Hib vs grupa DTPa-IPV/Hib+HBV</b>							
<b>Poziom przeciwciał anty-błonica (≥0,1 IU/ml)</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-tężec (≥0,1 IU/ml)</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-HBs (≥10 mIU/ml)</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-polio typ 1 (≥1:8)</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-polio typ 2 (≥1:8)</b>							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-polio typ 3 (<math>\geq 1:8</math>)</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-PRP (<math>\geq 0,15 \mu\text{g/ml}</math>)</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka*	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-PRP (<math>\geq 1,0 \mu\text{g/ml}</math>)</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-krztusiec: anty-PT</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-krztusiec: anty-FHA</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-krztusiec: anty-PRN</b>							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: seroprotekcja (okres obserwacji: 3,5-4 lata po szczepieniu uzupełniającym): grupa DTPa-HBV-IPV/Hib vs grupa DTPa-IPV/Hib+HBV</b>							
<b>Poziom przeciwciał anty-błonica (≥0,1 IU/ml)</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-tężec (≥0,1 IU/ml)</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-HBs (≥10 mIU/ml)</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-polio typ 1 (≥1:8)</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-polio typ 2 (≥1:8)</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Poziom przeciwciał anty-polio typ 3 (≥1:8)</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-PRP (≥0,15 µg/ml)</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-PRP (≥1,0 µg/ml)</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-krztusiec: anty-PT</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-krztusiec: anty-FHA</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-krztusiec: anty-PRN</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna



<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

<sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

<sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

<sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki

**Tabela 288.**

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – bezpieczeństwo; grupa DTPa-HBV-IPV/Hib vs grupa DTPa-IPV/Hib + HBV; okres obserwacji: 3 lub 30 dni.  
(Aristegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Utrata dzieci z badania</b>							
<i>Aristegui 2003</i>	wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<i>Zepp 2004</i>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: niepożądane odczyny poszczepienne (okres obserwacji: 3 dni): DTPa-HBV-IPV/Hib vs DTPa-IPV/Hib+ HBV</b>							
<b>ogółem</b>							
<i>Cheng 2004</i>	jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<i>Zepp 2004, publikacja Saenger 2005</i>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna
<b>3. stopnia</b>							
<i>Zepp 2004, publikacja 2005</i>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne (okres obserwacji: 3 dni): DTPa-HBV-IPV/Hib vs DTPa-IPV/Hib+ HBV</b>							
<b>Ból - ogółem</b>							
<i>Zepp 2004, publikacje Heininger 2007,</i>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Saenger 2005</b>	kliniczne (II A)						
<b>Ból - 3. stopnia</b>							
<b>Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna
<b>Zaczerwienienie - ogółem</b>							
<b>Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna
<b>Zaczerwienienie - 3. stopnia</b>							
<b>Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna
<b>Obrzęk - ogółem</b>							
<b>Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna
<b>Obrzęk - 3. stopnia</b>							
<b>Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne (okres obserwacji: 3 dni): DTPa-HBV-IPV/Hib vs DTPa-IPV/Hib+ HBV</b>							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Gorączka - ogółem</b>							
<b>Cheng 2004</b>	jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	średnia
<b>Gorączka - 3. stopnia</b>							
<b>Cheng 2004</b>	jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Gorączka - związane ze szczepieniem</b>							
<b>Cheng 2004</b>	jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	średnia
<b>Drażliwość - ogółem</b>							
<b>Cheng 2004</b>	jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	średnia
<b>Drażliwość - 3. stopnia</b>							
<b>Cheng 2004</b>	jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Drażliwość - związane ze szczepieniem</b>							
<b>Cheng 2004</b>	jednoośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	średnia
<b>Utrata apetytu - ogółem</b>							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Cheng 2004</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Senność - ogółem</b>							
<b>Cheng 2004</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	średnia
<b>Niepożądane odczyny poszczepienne ogółem</b>							
<b>Cheng 2004</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne (okres obserwacji: 4 dni (dzień iniekcji i kolejne 3 dni): DTPa-HBV-IPV/Hib vs DTPa-IPV/Hib+ HBV</b>							
<b>Ból - ogółem</b>							
<b>Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	średnia
<b>Ból - 3. stopnia</b>							
<b>Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna
<b>Senność - ogółem</b>							
<b>Zepp 2004, publikacje Heininger 2007,</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	średnia

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Saenger 2005</b>	kliniczne (II A)						
<b>Senność – 3. stopnia</b>							
<b>Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	średnia
<b>Gorączka - ogółem</b>							
<b>Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	średnia
<b>Gorączka – 3. stopnia</b>							
<b>Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna
<b>Drażliwość - ogółem</b>							
<b>Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	średnia
<b>Drażliwość – 3. stopnia</b>							
<b>Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	średnia

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Utrata apetytu - ogółem</b>							
<b>Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	średnia
<b>Utrata apetytu – 3. stopnia</b>							
<b>Zepp 2004, publikacje Heininger 2007, Saenger 2005</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna
<b>punkt końcowy: niepożądane odczyny poszczepienne wymagające interwencji medycznej (okres obserwacji: 30 dni): DTPa-HBV-IPV/Hib vs DTPa-IPV/Hib+ HBV</b>							
<b>Ogółem</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna
<b>W 3. stopniu nasilenia</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna
<b>Prawdopodobnie związane ze szczepionką</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna
<b>W 3. stopniu nasilenia i prawdopodobnie związane ze szczepionką</b>							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna
<b>Wymagające hospitalizacji lub wizyty na oddziale ratunkowym</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	ważna
<b>Zaburzenia układu oddechowego</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	średnia
<b>Zaburzenia układu pokarmowego</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	średnia
<b>Zaburzenia skórne</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	średnia
<b>Punkt końcowy: ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne</b>							
<b>Ogółem</b>							
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	krytyczna
<b>Uznane za związane ze szczepieniem</b>							



Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Zepp 2004</b>	dwa wieloośrodkowe, randomizowane badania kliniczne (II A)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	średnia*	krytyczna

<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

<sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

<sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

<sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki

\* \*W badaniu Zepp 2004 zaburzona istota randomizacji (wyniki dot. bezpieczeństwa spulowane z dwóch badań): możliwy nierównomierny rozkład czynników zakłócających.

**Tabela 289.**

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – immunogenność; grupa DTPa-HBV-IPV/Hib vs grupa DTPa-IPV/Hib + HBV; okres obserwacji: 1 msc po 3. dawce szczepionek (Treghnaghi 2011)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: seroprotekcja</b>							
<b>Poziom przeciwciał Anty-tężec (≥0,01 IU/ml)</b>							
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	3	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał Anty-błonica (≥0,01 IU/ml)</b>							
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	3	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał Anty-polio typ 1 (≥1:8)</b>							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	3	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-polio typ 2 (<math>\geq 1:8</math>)</b>							
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-polio typ 3 (<math>\geq 1:8</math>)</b>							
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-HBs (<math>\geq 10</math> mIU/ml)</b>							
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-PRP (<math>\geq 0,15</math> <math>\mu</math>g/ml)</b>							
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-krztusiec: anty-PT</b>							
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>Poziom przeciwciał anty-krztusiec: anty-FHA</b>							

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna

<sup>1</sup>Nieprecyzyjne oszacowanie efektu lub zbyt mała liczba danych

<sup>2</sup>Silny lub bardzo silny związek pomiędzy interwencją a punktem końcowym

<sup>3</sup>Duże prawdopodobieństwo, że część badań nie została opublikowana

<sup>4</sup>Wykazanie zależności efektu od dawki

**Tabela 290.**

Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – bezpieczeństwo; grupa DTPa-HBV-IPV/Hib vs grupa DTPa-IPV/Hib + HBV po podaniu 3. dawek szczepionek (Treghnaghi 2011)

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: utrata z badania</b>							
<b>ogółem</b>							
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	średnia
<b>z okresu obserwacji</b>							
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	średnia
<b>punkt końcowy: ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne</b>							
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna

Badania	Rodzaj badania	Jakość badania	Zgodność wyników	Odniesienie	Inne czynniki <sup>1,2,3,4</sup>	Jakość wyników	Waga
<b>punkt końcowy: miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne</b>							
<b>ogółem</b>							
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>3. stopnia</b>							
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne</b>							
<b>ogółem</b>							
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>3. stopnia</b>							
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna
<b>punkt końcowy: niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne</b>							
<b>Treghnaghi 2011</b>	jednośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne (IIA)	bez poważnych ograniczeń	nie dotyczy	tak	-	wysoka	ważna







██████	████████	████████	██████	████████	██████	██████	██████
██████	████████	██████	██████				
████████████████████							
██████	████████	██████	██████				
██████	████████	██████	██████	██████	█	█	██████
██████	████████	██████	██████				
████████████████████							
██████	████████	██████	██████				
██████	████████	██████	██████	██████	█	█	██████
██████	████████	██████	██████				
████████████████████							
██████	████████	██████	██████				
██████	████████	██████	██████	██████	█	█	██████
██████	████████	██████	██████				
████████████████████							









## 17. ZAŁĄCZNIKI

### 17.1. Opis skali Jadad

Tabela 293.  
Opis skali Jadad

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	+1/0
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1/0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1/0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1/0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1/0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1/0
<b>MAX</b>	<b>5</b>

#### 17.1.1. Ocena wiarygodności badań RCT

Tabela 294.  
Ocena wiarygodności badania *Dagan 1997*

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

**Tabela 295.**  
**Ocena wiarygodności badania *Halperin 1999***

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

**Tabela 296.**  
**Ocena wiarygodności badania *Lin 2003***

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

**Tabela 297.**  
**Ocena wiarygodności badania *Schmitt 2003***

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

**Tabela 298.**  
**Ocena wiarygodności badania Carlsson 1998**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

**Tabela 299.**  
**Ocena wiarygodności badania Lagos 1998**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

**Tabela 300.**  
**Ocena wiarygodności badania Li 2011**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

**Tabela 301.**  
**Ocena wiarygodności badania *Aristegui 2003***

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	0
<b>MAX</b>	<b>1</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentek z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	0
<b>MAX</b>	<b>1</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>



**Tabela 307.**  
**Ocena wiarygodności badania Knuf 2006**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

**Tabela 308.**  
**Ocena wiarygodności badania Knuf 2008**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>4</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation”)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>4</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>4</b>

**Tabela 323.**  
**Ocena wiarygodności badania *Martinón-Torres 2012***

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

**Tabela 324.**  
**Ocena wiarygodności badania *Phua 2005***

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	1
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>4</b>

**Tabela 325.**  
**Ocena wiarygodności badania Lim 2007**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

**Tabela 327.**  
**Ocena wiarygodności badania Shao 2011**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

**Tabela 329.**  
**Ocena wiarygodności badania Mallet 2000**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

**Tabela 330.**  
**Ocena wiarygodności badania Capeding 2008**

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji ?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>



**Tabela 331.**  
**Ocena wiarygodności badania *Becerra Aquino 2012***

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	1
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>3</b>

**Tabela 332.**  
**Ocena wiarygodności badania *NCT01309646***

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (czy zawiera słowa, takie jak „randomly”, „random”, „randomisation“)?	1
Czy podano opis randomizacji i czy metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	0
Czy metoda randomizacji została opisana i była prawidłowa?	0
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepione?	0
Czy podano opis sposobu zaślepienia próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	0
Czy metoda zaślepienia została opisana i była prawidłowa?	0
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	1
<b>MAX</b>	<b>2</b>

## 17.2. Formularze ekstrakcji danych

### Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

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

---

### 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):..... Analityk (inicjały):..... Data:.....

<b>Badanie</b>	<b>Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)</b>

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

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





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.

#### **Porównanie bezpośrednio: *Infanrix hexa®* vs *Infanrix®-IPV/Hib+HBV***

1. 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.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Zepp F, Knuf M, Heininger U, Jahn K, Collard A, Habermehl P, Schuerman L and Sängler R. Safety, reactogenicity and immunogenicity of a combined hexavalent tetanus, diphtheria, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated poliovirus vaccine and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine, for primary immunization of infants. *Vaccine* 22: 2226-2233, 2004.

#### **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)

**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.









[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]

[redacted]  
[redacted]  
[redacted]





[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## 19. SPIS TABEL

Tabela 1. Schemat wykonywania obowiązkowych szczepień ochronnych wg PSO na 2013 r. u dzieci do 36 m.ż.....	17
Tabela 2. Charakterystyka badań włączonych do analizy - badania z zastosowaniem szczepionki <i>Infanrix®-IPV/Hib</i> jako szczepienia pierwotnego i uzupełniającego ( <i>Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003, Whelan 2012</i> ) .....	20
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań zastosowaniem szczepionki <i>Infanrix®-IPV/Hib</i> ( <i>Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003, Whelan 2012</i> ) .....	22
Tabela 4. Charakterystyka dzieci włączonych do analizowanych badań z zastosowaniem szczepionki <i>DTPa-IPV-Hib</i> ( <i>Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003, Whelan 2012</i> ).....	24
Tabela 5. Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach włączonych do analizy ( <i>Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003, Whelan 2012</i> ) .....	25
Tabela 6. Skład wysokoskojarzonej szczepionki <i>DTPa-IPV/Hib</i> stosowanej w badaniach włączonych do analizy .....	27
Tabela 7. Poziom przeciwciał warunkujących odporność u dzieci szczepionych szczepionką <i>Infanrix®-IPV/Hib</i> w badaniach włączonych do przeglądu.....	27
Tabela 8. Wskaźniki seroprotekcji przed i po podaniu szczepionki oraz odpowiedź na szczepienie <i>DTPa-IPV/Hib</i> podaną w ramach szczepienia pierwotnego ( <i>Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003</i> ) .....	28
Tabela 9. Wskaźniki seroprotekcji przed i po podaniu szczepionki <i>DTPa-IPV/Hib</i> podaną w ramach szczepienia uzupełniającego ( <i>Halperin 1999, Whelan 2012</i> ) .....	29
Tabela 10. GMC/GMT (średnia geometryczna stężenia przeciwciał/średnia geometryczna miana przeciwciał) po podaniu trzech dawek szczepionki <i>DTPa-IPV/Hib</i> w schemacie szczepienia pierwotnego ( <i>Dagan 1997, Halperin 1999, Dagan 2001, Lin 2003, Schmitt 2003</i> ).....	30
Tabela 11. GMC/GMT (średnia geometryczna stężenia przeciwciał/średnia geometryczna miana przeciwciał) przed i po podaniu dawki uzupełniającej <i>DTPa-IPV/Hib</i> ( <i>Halperin 1999, Whelan 2012</i> ) .....	31
Tabela 12. Przedstawione w badaniach definicje odczynów poszczepiennych w 3. stopniu nasilenia ( <i>Dagan 1997, Halperin 1999, Lin 2003</i> ).....	32
Tabela 13. Zakresy czasowe, w których rejestrowano poszczególne odczyny poszczepienne ( <i>Dagan 1997, Halperin 1999, Lin 2003, Schmitt 2003</i> ) .....	33
Tabela 14. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpił co najmniej 1 odczyn poszczepienny po podaniu szczepionki <i>DTPa-IPV/Hib</i> w ramach szczepienia pierwotnego i uzupełniającego ( <i>Halperin 1999</i> ) .....	33
Tabela 15. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepionki w ramach szczepienia pierwotnego ( <i>Dagan 1997, Halperin 1999</i> ) .....	34
Tabela 16. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepienia uzupełniającego ( <i>Halperin 1999</i> ) .....	34

Tabela 17. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły miejscowe odczyny poszczepienne w rozróżnieniu na poszczególne dawki szczepionki DTPa-IPV/Hib podawanej w schemacie szczepienia pierwotnego ( <i>Halperin 1999</i> ) .....	34
Tabela 18. Odsetki zgłoszeń dotyczących miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych po szczepieniu pierwotnym ogółem, z użyciem szczepionki DTPa-IPV/Hib ( <i>Dagan 1997, Lin 2003</i> ).....	35
Tabela 19. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib w ramach szczepienia uzupełniającego ( <i>Halperin 1999</i> ).....	35
Tabela 20. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne w rozróżnieniu na poszczególne dawki szczepionki DTPa-IPV/Hib podawanej w schemacie szczepienia pierwotnego ( <i>Halperin 1999, Schmitt 2003</i> ).....	36
Tabela 21. Odsetki zgłoszeń dotyczących uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem, po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib jako szczepienie pierwotne ( <i>Dagan 1997, Lin 2003</i> ) .....	37
Tabela 22. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w ramach szczepienia uzupełniającego ( <i>Halperin 1999</i> ).....	37
Tabela 23. Charakterystyka badań włączonych do analizy - badania z zastosowaniem szczepionki <i>Infanrix®-IPV/Hib</i> w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B jako szczepienia pierwotnego i uzupełniającego ( <i>Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011</i> ).....	40
Tabela 24. Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań z zastosowaniem szczepionki <i>Infanrix®-IPV/Hib</i> w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B ( <i>Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011</i> ) .....	41
Tabela 25. Charakterystyka dzieci włączonych do analizowanych badań z zastosowaniem szczepionek DTPa-IPV-Hib i HBV ( <i>Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011</i> ).....	42
Tabela 26. Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach włączonych do analizy ( <i>Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011</i> ).....	43
Tabela 27. Skład wysokoskojarzonej szczepionki DTPa-IPV/Hib stosowanej w badaniach włączonych do analizy .....	45
Tabela 28. Poziom przeciwciał warunkujących odporność u dzieci szczepionych szczepionkami <i>Infanrix®-IPV/Hib + HBV</i> w badaniach włączonych do przeglądu.....	45
Tabela 29. Wskaźniki seroprotekcji przed i po podaniu szczepionek oraz odpowiedź na szczepienie DTPa-IPV/Hib+HBV podanych w ramach szczepienia pierwotnego ( <i>Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011</i> ) .....	47
Tabela 30. Wskaźniki seroprotekcji przed i po podaniu szczepionki oraz odpowiedź na szczepienie DTPa-IPV/Hib podaną w ramach szczepienia uzupełniającego ( <i>Shao 2011</i> ) .....	48
Tabela 31. GMC/GMT(średnia geometryczna stężenia przeciwciał/średnia geometryczna miana przeciwciał) po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa-IPV/Hib i HBV w schemacie szczepienia pierwotnego ( <i>Shao 2011</i> ) .....	49
Tabela 32. GMC/GMT (średnia geometryczna stężenia przeciwciał/średnia geometryczna miana przeciwciał) przed i 1 miesiąc po podaniu dawki uzupełniającej DTPa-IPV/Hib i HBV ( <i>Shao 2011</i> ).....	50
Tabela 33. Przedstawione w badaniach definicje odczynów poszczepiennych w 3.stopniu nasilenia ( <i>Phua 2005; Lim 2007, Shao 2011</i> ) .....	51

Tabela 34. Zakresy czasowe, w których rejestrowano poszczególne niepożądane odczyny poszczepienne ( <i>Phua 2005; Lim 2007, Shao 2011</i> ).....	51
Tabela 35. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym ( <i>Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011</i> ).....	52
Tabela 36. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu uzupełniającym ( <i>Shao 2011</i> ) .....	52
Tabela 37. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne w rozróżnieniu na poszczególne dawki szczepionki DTPa-IPV/Hib podawanej w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW w schemacie szczepienia pierwotnego ( <i>Lim 2007, Shao 2011</i> ) .....	53
Tabela 38. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu uzupełniającym, z użyciem szczepionek DTPa-IPV/Hib i HBV ( <i>Shao 2011</i> ).....	54
Tabela 39. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne w rozróżnieniu na poszczególne dawki szczepionek DTPa-IPV/Hib i HBV podawane w schemacie szczepienia pierwotnego ( <i>Phua 2005, Lim 2007, Shao 2011</i> ) .....	54
Tabela 40. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepionek DTPa-IPV/Hib i HBV w ramach szczepienia uzupełniającego ( <i>Shao 2011</i> ) .....	55
Tabela 41. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym ( <i>Lim 2007, Shao 2011</i> ).....	56
Tabela 42. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły niespodziewane odczyny poszczepienne po szczepieniu uzupełniającym ( <i>Shao 2011</i> ) .....	56
Tabela 43. Charakterystyka badań włączonych do analizy - badania z zastosowaniem szczepionki <i>Infanrix®-IPV/Hib</i> jako szczepienia pierwotnego i uzupełniającego w koadministracji z innymi szczepionkami ( <i>Dagan 2000, NCT01309646, Dagan 2001, Phua 2005</i> ).....	58
Tabela 44. Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań z zastosowaniem szczepionki <i>Infanrix®-IPV/Hib</i> ( <i>Dagan 2000, NCT01309646, Dagan 2001, Phua 2005</i> ) .....	60
Tabela 45. Charakterystyka dzieci włączonych do analizowanych badań z zastosowaniem szczepionki DTPa-IPV-Hib i szczepionek ko administrowanych ( <i>Dagan 2000, NCT01309646, Dagan 2001, Phua 2005</i> ) .....	61
Tabela 46. Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach włączonych do analizy ( <i>Dagan 2000, NCT01309646, Dagan 2001, Phua 2005</i> ) .....	62
Tabela 47. Skład wysokoskojarzonej szczepionki DTPa-IPV/Hib stosowanej w badaniach włączonych do analizy .....	64
Tabela 48. Poziom przeciwciał warunkujący odporność u dzieci szczepionych szczepionką <i>Infanrix®-IPV/Hib</i> w badaniach włączonych do przeglądu. ....	65
Tabela 49. Wskaźniki seroprotekcji/seropozytywności przed i po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib podawanej w ramach szczepienia pierwotnego ( <i>Dagan 2000, NCT01309646, Dagan 2001, Phua 2005</i> ) .....	65
Tabela 50. Wskaźniki seroprotekcji przed i po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib podawanej w ramach szczepienia uzupełniającego ( <i>Dagan 2001</i> ) .....	66
Tabela 51. GMC/GMT (średnia geometryczna stężenia przeciwciał/średnia geometryczna miana przeciwciał) po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa-IPV/Hib w schemacie szczepienia pierwotnego ( <i>Dagan 2000, NCT01309646, Dagan 2001</i> ) .....	67

Tabela 52. GMC/GMT (średnia geometryczna stężenia przeciwciał/średnia geometryczna miana przeciwciał) przed i po podaniu dawki uzupełniającej DTPa-IPV/Hib (Dagan 2001) .....	68
Tabela 53. Przedstawione w badaniach definicje odczynów poszczepiennych w 3. stopniu nasilenia (Dagan 2000, Phua 2005).....	69
Tabela 54. Zakresy czasowe, w których rejestrowano poszczególne odczyny poszczepienne (Dagan 2000; NCT01309646, Phua 2005) .....	69
Tabela 55. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepionki w ramach szczepienia pierwotnego (Dagan 2000, NCT0130964, Phua 2005) .....	70
Tabela 56. Odsetki zgłoszeń dotyczących miejscowych niepożądanych odczynów poszczepiennych po szczepieniu pierwotnym ogółem, z użyciem szczepionki DTPa-IPV/Hib i szczepionek koadministrowanych (Dagan 2000).....	71
Tabela 57. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib w ramach szczepienia pierwotnego (NCT01309646) .....	71
Tabela 58. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne w rozróżnieniu na poszczególne dawki szczepionek DTPa-IPV/Hib+HRV (Phua 2005) .....	72
Tabela 59. Odsetki zgłoszeń dotyczących uogólnionych niepożądanych odczynów poszczepiennych ogółem, po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib oraz szczepionek koadministrowanych jako szczepienia pierwotnego (Dagan 2000).....	72
Tabela 60. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepionki DTPa-IPV/Hib w ramach szczepienia pierwotnego (NCT01309646) .....	73
Tabela 61. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne po podaniu szczepionek w ramach szczepienia pierwotnego (Dagan 2000, NCT01309646).....	73
Tabela 62. Charakterystyka badań Arístegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004.....	74
Tabela 63. Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badania (Arístegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004).....	76
Tabela 64. Charakterystyka wyjściowa dzieci włączonych do analizy .....	77
Tabela 65. Skład szczepionek zastosowanych w analizowanych badaniach (Arístegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004) .....	78
Tabela 66. Charakterystyka interwencji (Arístegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004) .....	78
Tabela 67. Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/odpowiedź na szczepienie (Arístegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004) .....	80
Tabela 68. Wskaźniki seroprotekcji i odpowiedzi poszczepienne oceniana 1 msc po trzeciej dawce szczepienia pierwotnego (Arístegui 2003).....	81
Tabela 69. Wartość seroprotekcji i seropozytywności przed rozpoczęciem szczepień oraz 1 miesiąc po 2 i 3 dawce szczepień (Cheng 2004).....	83
Tabela 70. Wskaźnik seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie 1 msc po 3. dawce szczepionki (Zepp 2004).....	84
Tabela 71. Wartość seroprotekcji i odpowiedzi na szczepienie oceniana przed szczepieniem uzupełniającym (Zepp 2004, publikacja Heininger 2007) .....	85

Tabela 72. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny immunogenności interwencji – seroprotekcja dla HBs .....	86
Tabela 73. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny immunogenności interwencji – seroprotekcja dla antygenu PT krztuśca.....	86
Tabela 74. Wartość seroprotekcji i odpowiedź na szczepienie oceniana w 1 msc oraz 3,5-4 lata po szczepieniu uzupełniającym ( <i>Zepp 2004</i> , publikacja <i>Heininger 2007</i> ) .....	87
Tabela 75. GMT/GMC przeciwciał skierowanych przeciw antygenom szczepionek DTPa-HBV-IPV/Hib oraz DTPa-IPV/Hib + HBV ( <i>Arístegui 2003</i> , <i>Cheng 2004</i> ).....	89
Tabela 76. GMC/GMT przeciwciał skierowanych przeciw antygenom szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib ( <i>Zepp 2004</i> ).....	90
Tabela 77. Miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne - definicje .....	91
Tabela 78. Liczby i odsetki dzieci, które utracono z badania ogółem ( <i>Arístegui 2003</i> , <i>Zepp 2004</i> ) ...	92
Tabela 79. Ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne raportowane po szczepieniu pierwotnym ( <i>Zepp 2004</i> ).....	93
Tabela 80. Niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia pierwotnego oraz w 3-dniowym okresie <i>follow-up</i> ( <i>Cheng 2004</i> ) .....	93
Tabela 81. Spodziewane niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3-dniowym okresie <i>follow-up</i> ( <i>Zepp 2004</i> , publikacja <i>Saenger 2005</i> ).....	94
Tabela 82. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia pierwotnego oraz w 3-dniowym okresie <i>follow-up</i> – liczba zdarzeń ( <i>Arístegui 2003</i> ) .....	94
Tabela 83. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia oraz w 3-dniowym okresie <i>follow-up</i> ( <i>Cheng 2004</i> ).....	95
Tabela 84. Odsetek dawek po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne ( <i>Zepp 2004</i> ).....	95
Tabela 85. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3-dniowym okresie <i>follow-up</i> ( <i>Zepp 2004</i> , publikacje <i>Heininger 2007</i> , <i>Saenger 2005</i> ) .....	96
Tabela 86. Uogólnione niepożądane niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia pierwotnego oraz w 3-dniowym okresie <i>follow-up</i> – liczba zdarzeń ( <i>Arístegui 2003</i> ).....	96
Tabela 87. Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia pierwotnego oraz w 3-dniowym okresie <i>follow-up</i> ( <i>Cheng 2004</i> ).....	97
Tabela 88. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny bezpieczeństwa interwencji – utrata apetyt ogółem.....	98
Tabela 89. Odsetek dawek podanych w ramach szczepienia pierwotnego, po których wystąpiły miejscowe i uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne ( <i>Zepp 2004</i> ).....	99
Tabela 90. Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w dniu szczepienia uzupełniającego oraz w 3-dniowym okresie <i>follow-up</i> ( <i>Zepp 2004</i> , publikacje <i>Heininger 2007</i> , <i>Saenger 2005</i> ) .....	99
Tabela 91. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny bezpieczeństwa interwencji – utrata apetytu w 3 stopniu nasilenia.....	100
Tabela 92. Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne raportowane w 30-dniowym okresie <i>follow-up</i> – liczba zdarzeń ( <i>Arístegui 2003</i> ).....	100

Tabela 93. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne i gorączka występujące po każdej dawce szczepionki (Aristegui 2003) .....	101
Tabela 94. Niepożądane odczyny poszczepienne wymagające interwencji medycznej, rejestrowane po szczepieniu pierwotnym (Zepp 2004) .....	102
Tabela 95. Zestawienie parametrów EBM dotyczących porównawczej oceny bezpieczeństwa interwencji – NOP w 3. stopniu nasilenia, wymagające interwencji medycznej.....	102
Tabela 96. Charakterystyka badań włączonych do analizy - badania z zastosowaniem szczepionki Pentaxim® jako szczepienia pierwotnego i uzupełniającego (Carlsson 1998, Lagos 1998, Mallet 2004, Li 2011, Yüksel 2012, Pancharoen 2012) .....	105
Tabela 97. Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań z zastosowaniem Pentaxim® (Carlsson 1998, Lagos 1998, Mallet 2004, Li 2011, Yüksel 2012, Pancharoen 2012).....	108
Tabela 98. Charakterystyka dzieci włączonych do analizowanych badań z zastosowaniem szczepionki Pentaxim® (Mallet 2004, Li 2011, Pancharoen 2012).....	109
Tabela 99. Charakterystyka interwencji zastosowanej w badaniach włączonych do analizy (Carlsson 1998, Lagos 1998, Mallet 2004, Li 2011, Yüksel 2012, Pancharoen 2012).....	110
Tabela 100. Skład wysokoskojarzonej szczepionki Pentaxim® (DTPa-IPV//PRP~T) stosowanej w badaniach włączonych do analizy .....	113
Tabela 101. Poziom przeciwciał warunkujący odporność u dzieci szczepionych szczepionką Pentaxim® w badaniach włączonych do przeglądu.....	113
Tabela 102. Wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji po podaniu DTPa -IPV//PRP~T w ramach szczepienia pierwotnego (Carlsson 1998, Lagos 1998, Li 2011, Yüksel 2012).....	115
Tabela 103. Wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji przed i po podaniu szczepionki DTPa – IPV//PRP~T stosowanej w ramach szczepienia uzupełniającego (Carlsson 1998, Mallet 2004, Dutta 2009, Li 2011).....	117
Tabela 104. Wskaźniki seroprotekcji/serokonwersji przed i po podaniu szczepionki DTPa – IPV//PRP~T stosowanej w ramach szczepienia uzupełniającego (Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011, Pancharoen 2012).....	119
Tabela 105. GMC/GMT(średnia geometryczna stężenia przeciwciał/średnia geometryczna miana przeciwciał) przed oraz po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa-IPV//PRP~T w schemacie szczepienia pierwotnego. ....	122
Tabela 106. GMC/GMT(średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał) przed oraz po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki DTPa-IPV//PRP~T.....	123
Tabela 107. GMC/GMT(średnia geometryczna stężenia/miana przeciwciał) przed oraz po podaniu dawki uzupełniającej szczepionki DTPa-IPV//PRP~T-cd.....	124
Tabela 108. Definicje niepożądanych odczynów poszczepiennych (Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011, Tregnaghi 2011) .....	128
Tabela 109. Zakresy czasowe, w których rejestrowano poszczególne odczyny poszczepienne (Carlsson 1998, Lagos 1998, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011, Tregnaghi 2011).....	130
Tabela 110. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym (Li 2011) .....	131
Tabela 111. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu uzupełniającym (Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011, Tregnaghi 2011) .....	131

Tabela 112. Liczby i odsetki iniekcji szczepionki DTPa-IPV//PRP~T, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne ( <i>Li 2011</i> ) .....	132
Tabela 113. Liczby i odsetki iniekcji szczepionki DTPa-IPV//PRP~T, po których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne ( <i>Carlsson 1998</i> ).....	133
Tabela 114. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne po dawce uzupełniającej szczepionki DTPa-IPV//PRP~T ( <i>Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011, Tregnaghi 2011</i> ) .....	133
Tabela 115. Liczby i odsetki iniekcji szczepionki DTPa-IPV//PRP~T, po których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne ( <i>Li 2011</i> ) .....	134
Tabela 116. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu uzupełniającym z użyciem szczepionki DTPa-IPV//PRP~T ( <i>Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011, Tregnaghi 2011</i> ) .....	135
Tabela 117. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiła gorączka po szczepieniu pierwotnym oraz uzupełniającym z użyciem szczepionki DTPa-IPV//PRP~T ( <i>Carlsson 1998</i> ).....	136
Tabela 118. Niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne raportowane po zastosowaniu szczepienia pierwotnego oraz uzupełniającego z użyciem szczepionki DTPa-IPV//PRP~T ( <i>Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Li 2011, Madhi 2011</i> ).....	137
Tabela 119. Odsetki dzieci, u których wystąpiły niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne raportowane po szczepieniu uzupełniającym z użyciem szczepionki DTPa-IPV//PRP~T ( <i>Tregnaghi 2011</i> ) .....	137
Tabela 120. Charakterystyka badań włączonych do analizy- badania z zastosowaniem szczepionki DTPa-IPV//PRP~T z doszczepianiem przeciwko WZW typu B, jako szczepienie pierwotne i/lub uzupełniające ( <i>Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011</i> ) .....	140
Tabela 121. Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań zastosowaniem szczepionki DTPa-IPV//PRP~T w koadministracji ze szczepionką przeciwko WZW typu B, jako szczepienia pierwotnego i/lub uzupełniającego ( <i>Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011</i> ).....	143
Tabela 122. Charakterystyka dzieci włączonych do analizowanych badań z zastosowaniem szczepionki DTPa-IPV//PRP~T jako szczepienia pierwotnego i/lub uzupełniającego ( <i>Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011</i> ).....	146
Tabela 123. Charakterystyka interwencji ( <i>Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011</i> ).....	147
Tabela 124. Skład szczepionek zastosowanych w analizowanych badaniach ( <i>Kanra 2000, Mallet 2000, Dutta 2009, Capeding 2008, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011</i> ) .....	150
Tabela 125. Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/odpowiedź na szczepienie ....	151
Tabela 126. Serokonwersja/seroprotekcja po podaniu ostatniej dawki szczepienia pierwotnego DTPa -IPV//PRP-T+HBV ( <i>Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008</i> ) .....	152
Tabela 127. Serokonwersja/seroprotekcja po podaniu ostatniej dawki szczepienia pierwotnego oraz przed podaniem szczepienia uzupełniającego DTPa -IPV//PRP-T+HBV ( <i>Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011</i> ).....	153
Tabela 128. GMT (średnia geometryczna miana przeciwciał) po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa -IPV//PRP-T+HBV w schemacie szczepienia pierwotnego .....	155



Tabela 129. GMT (średnia geometryczna miana przeciwciał) po podaniu trzech dawek szczepionki DTPa -IPV//PRP-T+HBV w schemacie szczepienia pierwotnego i uzupełniającego .....	156
Tabela 130. Przedstawione w badaniach definicje spodziewanych niepożądanych odczynów poszczepiennych sklasyfikowanych jako poważne (Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011) .....	158
Tabela 131. Zakresy czasowe, w których rejestrowano poszczególne niepożądane odczyny poszczepienne (Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011).....	160
Tabela 132. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpił co najmniej 1 odczyn poszczepienny po podaniu szczepionek DTPa-IPV//PRP~T i HBV (Thisyakorn 2010, Tregnaghi 2011) .....	161
Tabela 133. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po okresie szczepienia pierwotnego (Kanra 2000, Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011).....	161
Tabela 134. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne w rozróżnieniu na poszczególne dawki szczepionki DTPa-IPV//PRP~T i HBV, podawane w schemacie szczepienia pierwotnego (Kanra 2000, Tregnaghi 2011) ..	162
Tabela 135. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne pojawiające się w trakcie 72 godzin od iniekcji w rozróżnieniu na poszczególne dawki szczepionki DTPa-IPV//PRP~T i HBV, podawane w schemacie szczepienia pierwotnego (Mallet 2000) .....	163
Tabela 136. Miejscowe niepożądane odczyny poszczepienne rejestrowane po szczepieniu pierwotnym z zastosowaniem DTPa-IPV//PRP~T i HBV (Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011) .....	164
Tabela 137. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły niepożądane odczyny poszczepienne wymagające konsultacji lekarskiej w trakcie 7 dni po podaniu każdej z dawek szczepionek DTPa-IPV//PRP~T i HBV, podawanych w schemacie szczepienia pierwotnego (Kanra 2000).....	166
Tabela 138. Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne w rozróżnieniu na poszczególne dawki szczepienia DTPa-IPV//PRP~T i HBV w schemacie szczepienia pierwotnego (Mallet 2000, Dutta 2009, Tregnaghi 2011) .....	166
Tabela 139. Uogólnione niepożądane odczyny poszczepienne rejestrowane po szczepieniu pierwotnym z użyciem DTPa-IPV//PRP~T i HBV (Mallet 2000, Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011) .....	168
Tabela 140. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły niespodziewane niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym (Capeding 2008, Dutta 2009, Thisyakorn 2010, Madhi 2011, Tregnaghi 2011).....	170
[redacted] .....	172
[redacted] .....	177
[redacted] .....	178

[redacted]	
[redacted]	182
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	184
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	185
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	186
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	191
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	192
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	194
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	196
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	198
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	199
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	201
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	203
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	204
[redacted]	
[redacted]	205
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	206

[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	206
[redacted]	
[redacted]	207
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	208
[redacted]	
[redacted]	208
[redacted]	
[redacted]	209
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	210
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	211
[redacted]	
[redacted]	212
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	214
[redacted]	
[redacted]	214
[redacted]	215
[redacted]	
[redacted]	218
[redacted]	
[redacted]	219
[redacted]	
[redacted]	220
[redacted]	
[redacted]	222
[redacted]	
[redacted]	223
[redacted]	
[redacted]	227

[redacted]	
[redacted]	230
[redacted]	
[redacted]	232
[redacted]	
[redacted]	233
[redacted]	
[redacted]	233
[redacted]	
[redacted]	235
[redacted]	
[redacted]	236
[redacted]	
[redacted]	237
[redacted]	
[redacted]	237
[redacted]	
[redacted]	238
[redacted]	
[redacted]	245
[redacted]	
[redacted]	250
[redacted]	
[redacted]	251
[redacted]	
[redacted]	256
[redacted]	
[redacted]	257
[redacted]	
[redacted]	259
[redacted]	
[redacted]	263
[redacted]	
[redacted]	265
[redacted]	
[redacted]	265
[redacted]	
[redacted]	267
[redacted]	
[redacted]	268
[redacted]	
[redacted]	269

---

[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	270
[redacted]	
[redacted]	271
[redacted]	
[redacted]	271
[redacted]	
[redacted]	272
[redacted]	
[redacted]	272
[redacted]	
[redacted]	273
[redacted]	
[redacted]	273
[redacted]	
[redacted]	274
[redacted]	
[redacted]	274
[redacted]	
[redacted]	275
[redacted]	
[redacted]	275
[redacted]	
[redacted]	275
[redacted]	
[redacted]	277
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	281
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	283
[redacted]	
[redacted]	284
[redacted]	
[redacted]	287
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	289

[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	291
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	292
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	.293
[redacted]	
[redacted]	.....294
[redacted]	
[redacted]	.....294
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	.....295
[redacted]	
[redacted]	.....295
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	.....297
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	.....299
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	.....299
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	.....300
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	.....302
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	.....302
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	303

[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	303
[redacted]	
[redacted]	305
[redacted]	
[redacted]	307
[redacted]	
[redacted]	308
[redacted]	
[redacted]	309
[redacted]	
[redacted]	311
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	312
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	314
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	316
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	317
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	318
[redacted]	
[redacted]	318
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	319
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	320
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	320
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	321
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	321
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	322
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	323

[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	325
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	327
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	328
[redacted]	
[redacted]	329
[redacted]	
[redacted]	331
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	332
[redacted]	
[redacted]	332
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	334
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	335
[redacted]	
[redacted]	335
[redacted]	
[redacted]	336
[redacted]	
[redacted]	336
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	337
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	338



[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	338
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	339
Tabela 264. Charakterystyka badań włączonych do analizy- badania z zastosowaniem szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib jako szczepienia pierwotnego i/lub uzupełniającego (Omeñaca 2005, Omeñaca 2007, Vazquez 2010)	341
Tabela 265. Kryteria włączenia i wykluczenia dzieci z badań z zastosowaniem szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib, jako szczepienia pierwotnego i/lub uzupełniającego (Omeñaca 2005, Omeñaca 2007, Vazquez 2010)	342
Tabela 266. Charakterystyka dzieci włączonych do analizowanych badań z zastosowaniem szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w ramach szczepienia pierwotnego i/lub uzupełniającego (Omeñaca 2005, Omeñaca 2007, Vazquez 2010)	344
Tabela 267. Charakterystyka interwencji (Omeñaca 2005, Omeñaca 2007, Vazquez 2010)	347
Tabela 268. Skład szczepionki zastosowanej w analizowanych badaniach (Omeñaca 2005, Omeñaca 2007, Vazquez 2008)	348
Tabela 269. Granice mian przeciwciał wyznaczające seroprotekcję/odpowiedź na szczepienie (Omeñaca 2005, Omeñaca 2007, Vazquez 2008)	348
Tabela 270. Wskaźnik seroprotekcji i odpowiedzi na szczepienie oceniane w 1 msc po trzeciej dawce szczepienia pierwotnego (Omeñaca 2005, Vazquez 2008)	350
Tabela 271. Wskaźnik seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie oceniane przed szczepieniem uzupełniającym oraz w 1 msc po szczepieniu uzupełniającym (Omeñaca 2007)	352
Tabela 272. Wskaźnik seroprotekcji/odpowiedzi na szczepienie oceniany przed szczepieniem uzupełniającym oraz 1 msc po szczepieniu uzupełniającym (Vazquez 2008)	353
Tabela 273. GMT (średnia geometryczna miana przeciwciał) po podaniu trzech dawek szczepionki w schemacie szczepienia pierwotnego, przed i 1 msc po podaniu szczepienia uzupełniającego (Omeñaca 2005, Omeñaca 2007)	355
Tabela 274. GMT/GMC (średnia geometryczna miana/stężenia przeciwciał) po podaniu trzech dawek szczepionki w schemacie szczepienia pierwotnego oraz przed i 1 msc po podaniu szczepienia uzupełniającego (Vazquez 2008)	356
Tabela 275. Przedstawione w badaniach definicje spodziewanych odczynów poszczepiennych w 3. stopniu nasilenia (Omeñaca 2005, Omeñaca 2007, Vazquez 2010)	357
Tabela 276. Zakresy czasowe, w których rejestrowano poszczególne niepożądane odczyny poszczepienne (Omeñaca 2005, Omeñaca 2007, Vazquez 2010)	358
Tabela 277. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu pierwotnym (Omeñaca 2005, Vazquez 2010)	358
Tabela 278. Liczby i odsetki dzieci, u których wystąpiły ciężkie niepożądane odczyny poszczepienne po szczepieniu uzupełniającym (Omeñaca 2007, Vazquez 2010)	358
[redacted]	
[redacted]	
[redacted]	359

---

.....	
.....	
.....	360
.....	
.....	
.....	360
.....	
.....	
.....	361
.....	
.....	
.....	361
.....	
.....	
.....	362
.....	
.....	
.....	362
.....	
.....	
.....	363
<b>Tabela 287. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – immunogenność; grupa DTPa-HBV-IPV/Hib vs grupa DTPa-IPV/Hib + HBV; okres obserwacji: 1 msc po 3. dawce szczepionek, przed szczepieniem uzupełniającym, 3,5-4 lata po szczepieniu uzupełniającym (Aristegui 2003, Zepp 2004) .....</b>	<b>364</b>
<b>Tabela 288. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – bezpieczeństwo; grupa DTPa-HBV-IPV/Hib vs grupa DTPa-IPV/Hib + HBV; okres obserwacji: 3 lub 30 dni. (Aristegui 2003, Cheng 2004, Zepp 2004) .....</b>	<b>370</b>
<b>Tabela 289. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – immunogenność; grupa DTPa-HBV-IPV/Hib vs grupa DTPa-IPV/Hib + HBV; okres obserwacji: 1 msc po 3. dawce szczepionek (Treghnaghi 2011) .....</b>	<b>377</b>
<b>Tabela 290. Ocena jakości danych zgodnie z GRADE – bezpieczeństwo; grupa DTPa-HBV-IPV/Hib vs grupa DTPa-IPV/Hib + HBV po podaniu 3. dawek szczepionek ( Treghnaghi 2011) .....</b>	<b>379</b>
.....	
.....	381
.....	
.....	383
<b>Tabela 293. Opis skali Jadad.....</b>	<b>388</b>
<b>Tabela 294. Ocena wiarygodności badania Dagan 1997 .....</b>	<b>388</b>
<b>Tabela 295. Ocena wiarygodności badania Halperin 1999 .....</b>	<b>389</b>
<b>Tabela 296. Ocena wiarygodności badania Lin 2003.....</b>	<b>389</b>
<b>Tabela 297. Ocena wiarygodności badania Schmitt 2003 .....</b>	<b>389</b>
<b>Tabela 298. Ocena wiarygodności badania Carlsson 1998 .....</b>	<b>390</b>
<b>Tabela 299. Ocena wiarygodności badania Lagos 1998 .....</b>	<b>390</b>
<b>Tabela 300. Ocena wiarygodności badania Li 2011.....</b>	<b>390</b>
<b>Tabela 301. Ocena wiarygodności badania Aristegui 2003 .....</b>	<b>391</b>

---

[redacted]	391
[redacted]	391
[redacted]	392
[redacted]	392
[redacted]	392
<b>Tabela 307. Ocena wiarygodności badania <i>Knuf 2006</i></b>	<b>393</b>
<b>Tabela 308. Ocena wiarygodności badania <i>Knuf 2008</i></b>	<b>393</b>
[redacted]	393
[redacted]	394
[redacted]	394
[redacted]	394
[redacted]	394
[redacted]	395
[redacted]	395
[redacted]	395
[redacted]	396
[redacted]	396
[redacted]	396
[redacted]	396
[redacted]	397
[redacted]	397
[redacted]	397
[redacted]	398
<b>Tabela 323. Ocena wiarygodności badania <i>Martinón-Torres 2012</i></b>	<b>398</b>
<b>Tabela 324. Ocena wiarygodności badania <i>Phua 2005</i></b>	<b>398</b>
<b>Tabela 325. Ocena wiarygodności badania <i>Lim 2007</i></b>	<b>399</b>
[redacted]	399
<b>Tabela 327. Ocena wiarygodności badania <i>Shao 2011</i></b>	<b>399</b>
[redacted]	400
<b>Tabela 329. Ocena wiarygodności badania <i>Mallet 2000</i></b>	<b>400</b>
<b>Tabela 330. Ocena wiarygodności badania <i>Capeding 2008</i></b>	<b>400</b>
<b>Tabela 331. Ocena wiarygodności badania <i>Becerra Aquino 2012</i></b>	<b>401</b>
<b>Tabela 332. Ocena wiarygodności badania <i>NCT01309646</i></b>	<b>401</b>