

---

**Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki  
10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną  
przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13)  
lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych  
(lub placebo)**

**Przegląd systematyczny badań. Załącznik.**

---



Kraków, lipiec-grudzień 2013

---

**Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy**

GlaxoSmithKline Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53

02-697 Warszawa

**Adres korespondencyjny**

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

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

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

[Redacted]

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

## Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.....	5
Definicje wybranych pojęć stosowanych w ramach opracowania.....	6
Definicje niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	7
1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej .....	8
2. Metody wykonania analizy klinicznej .....	8
2.1. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego .....	9
2.2. Synteza danych .....	10
2.3. Efekty zdrowotne.....	12
3. Przegląd medycznych baz danych .....	13
3.1. Wyniki przeglądu medycznych baz danych .....	13
3.2. Charakterystyki pierwotnych badań klinicznych (RCT lub non-RCT) włączonych do analizy klinicznej w ramach niniejszego załącznika.....	17
4. Charakterystyka wykorzystanych w programie badań klinicznych szczepionek przeciw pneumokokowych.....	20
4.1. Porównanie szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) z prototypową szczepionką 11-walentną (11-PHiD-CV)..	20
4.2. Dodatkowe analizy dotyczące szczepionki PHiD-CV lub 11-PHiD-CV.....	21
4.3. Porównanie szczepionki 13-walentnej (Prevenar 13®, PCV13) z prototypową szczepionką 13-walentną .....	22
4.4. Dodatkowe analizy dotyczące szczepionki PCV13 .....	26
5. Analiza kliniczna szczepionek przeciw pneumokokowych w populacji ogólnej.....	26
5.1. Prototypowa szczepionka 11-walentna (11-PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych lub placebo .....	26
5.2. Szczepionka 7-walentna (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych .....	44
6. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej.....	68
7. Szczepionka PCV7 w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej.....	68
7.1. Immunogenność szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 2+1 .....	69
7.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 2+1 .....	72
7.3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 2+1 .....	72
8. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka.....	73
8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka.....	73
9. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w populacji ogólnej .....	106
9.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej .....	106
9.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej .....	128
9.3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w populacji ogólnej .....	142
10. Szczepionka PCV13 w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w populacji ogólnej .....	147
10.1. Szczepionka PCV13 w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w	

---

populacji ogólnej .....	147
10.2. Szczepionka PCV13 w bezpośrednim porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej .....	170
10.3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PCV13 w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w populacji ogólnej .....	183
11. Badania o niższej wiarygodności .....	186
11.1 Wstęp .....	186
11.2. Podsumowanie wyników badań o niższej wiarygodności dotyczących szczepionki 11-PHiD-CV.....	187
11.3. Podsumowanie wyników badań o niższej wiarygodności dotyczących szczepionki PHiD-CV.....	187
11.4. Podsumowanie wyników badań o niższej wiarygodności dotyczących szczepionki PCV7 .....	188
12. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa.....	189
12.1 Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raporty o działaniach niepożądanych .....	189
12.2. Inne doniesienia naukowe (artykuły przeglądowe, badania kliniczne o niższej wiarygodności).....	191
12.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.....	193
13. Opracowania (badania) wtórne.....	194
14. Bibliografia .....	195
15. Spis tabel, wykresów, schematów .....	207
16. Materiały dodatkowe.....	223
16.1. Przegląd medycznych baz danych .....	223
16.2. Opis badań pierwotnych oraz charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniach włączonych do załącznika do analizy klinicznej .....	228
16.3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar® .....	255
16.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do meta-analizy .....	257
16.5. Badania o niższej wiarygodności .....	270
16.6. Ocena badań w skali <i>Jadad</i> .....	291
16.7. Ocena badań w skali <i>NOS</i> .....	292
16.8. Ocena badań w skali <i>GRADE</i> .....	295
16.9. Wykresy .....	310

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

### Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
10PN-PD-DIT-001 10PN-PD-DIT-001 BST 007 10PN-PD-DIT-003 10PN-PD-DIT-011 10PN-PD-DIT-017 BST 011 10PN-PD-DIT-012 10PN-PD-DIT-018 BST 012 10PN-PD-DIT-027 10PN-PD-DIT-036 10PN-PD-DIT-063 BST 036 POET 10PN-PD-DIT-048 10PN-PD-DIT-049 BST 048 10PN-PD-DIT-069 BST 032 10PN-PD-DIT-041 BST 007 (Y1) i (Y2) 10PN-PD-DIT-022 10PN-PD-DIT-008 BST 003 10PN-PD-DIT-061 BST 008 (Y4)	Akronimy badań klinicznych z zastosowaniem szczepionki PHiD-CV w populacji ogólnej.
6096A1-009	Akronim badania klinicznego z zastosowaniem szczepionki PCV13 w populacji ogólnej
ADRS	ang. <i>Adverse Drug Reactions System</i> ; Baza danych monitorująca występowanie działań niepożądanych
AIDS	ang. <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> ; Zespół nabytego niedoboru odporności
AOM	ang. <i>Acute Otitis Media</i> ; Ostre zapalenie ucha środkowego
ATP	ang. <i>According-to-protocol</i> ; Analiza zgodna z protokołem badania
b.d.	Brak danych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki <i>Cochrane'a</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CRM	Białko nośnikowe zawierające toksoid błoniczy
ELISA	ang. <i>Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay</i> ; Test immunoenzymatyczny
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejski Publiczny Raport Oceniający
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
GMC	ang. <i>Geometric Mean Concentration</i> ; Średnia geometryczna stężenia przeciwciał
GMT	ang. <i>Geometric Mean Titer</i> ; Średnie geometryczne miano opsonofagocytarne przeciwciał
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
IK	Wynik (różnica) istotny klinicznie
IPD/ IChP	ang. <i>Invasive pneumococcal disease</i> ; Inwazyjna choroba pneumokokowa
IS	Wynik (różnica) istotny statystycznie
ITT analysis	ang. <i>Intention To Treat analysis</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
MD	ang. <i>Mean Difference</i> ; Średnia różnica
MEDLINE	ang. <i>Medical Literature Analysis and Retrieval System Online</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych
MMR	ang. <i>Measles-Mumps-Rubella</i> ; Szczepionka przeciw odrze, śwince, różyczce
N	Liczebność próby (grupy badanej lub kontrolnej) w badaniu klinicznym
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił analizowany punkt końcowy

Akronim	Rozwinięcie skrótu (pełna nazwa) Polski odpowiednik
NCKP	ang. <i>Northern California Kaiser Permanente</i> ; Akronim badania klinicznego oceniającego efektywność kliniczną szczepionki PCV7
nd	Nie dotyczy
NK	Wynik (różnica) nieistotny klinicznie
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej zamiast komparatora (technologii opcjonalnej) spowoduje pojawienie się jednego, dodatkowego, niekorzystnego efektu klinicznego w określonym czasie.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego, niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny w określonym czasie.
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i> ; Kwestionariusz oceny badań nierandomizowanych
NS	ang. <i>Not Significant</i> ; Wynik (różnica) nieistotny statystycznie
OMPC	Białko nośnikowe zawierające toksoid tężcowy
OPA	ang. <i>Opsonophagocytic Assay</i> ; Test opsonofagocytny
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
P	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej); miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd alfa)
PCV7	ang. <i>7-valent conjugated pneumococcal vaccine</i> ; 7-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe
11-PHiD-CV/ PCV11	ang. <i>11-valent conjugated pneumococcal vaccine</i> ; 11-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe
PCV13 / 13vPnC±80	ang. <i>13-valent conjugated pneumococcal vaccine</i> ; 13-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe
PHiD-CV	ang. <i>10-valent conjugated pneumococcal vaccine</i> ; 10-walentna skoniugowana szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja wnioskowana, komparator (technologia opcjonalna), wynik zdrowotny, badanie
PPA	ang. <i>Per Protocol Analysis</i> ; Analiza według protokołu; analiza obejmująca tylko chorych, którzy zakończyli badanie według wcześniej ustalonego protokołu
PPV23	ang. <i>23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine</i> ; 23-walentna szczepionka polisacharydowa zawierająca antygeny pneumokokowe
RB	ang. <i>Relative Benefit</i> ; Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial</i> ; Randomizowane badanie kliniczne
RR	ang. <i>Relative Risk</i> ; Ryzyko względne
SAE	ang. <i>Serious Adverse Event</i> ; Ciężkie działanie niepożądane
SD	ang. <i>Standard Deviation</i> ; Odchylenie standardowe
TVC	ang. <i>Total Vaccinated Cohort</i> ; Populacja dzieci, które otrzymały co najmniej jedno szczepienie
VE	ang. <i>Vaccine Efficacy</i> ; Skuteczność szczepionki

### Definicje wybranych pojęć stosowanych w ramach opracowania

Pojęcie	Wyjaśnienie
<b>Antygen</b>	Każda substancja lub jej część, która wykazuje dwie cechy: immunogenność, czyli zdolność wzbudzenia przeciwko sobie swoistej odpowiedzi odpornościowej oraz antygenowość, czyli zdolność do swoistego łączenia się z przeciwciałami i receptorami limfocytów T.
<b>Efektywność kliniczna (ang. efficacy)</b>	Pojęcie obejmujące efektywność eksperymentalną/ kliniczną (w ramach efektywności klinicznej ocenia się skuteczność kliniczną oraz profil bezpieczeństwa).
<b>Efektywność rzeczywista (ang. effectiveness)</b>	Pojęcie obejmujące efektywność rzeczywistą (w ramach efektywności rzeczywistej ocenia się skuteczność rzeczywistą oraz profil bezpieczeństwa) w warunkach rutynowej praktyki klinicznej.
<b>Odporność humoralna</b>	Rodzaj odpowiedzi odpornościowej, w której uczestniczą przeciwciała, produkowane przez pobudzone limfocyty B, mające zdolność do swoistego rozpoznawania i łączenia się z określonym antygenem.
<b>Makrolidy</b>	Grupa antybiotyków o działaniu bakteriostatycznym.
<b>Aktywność opsonofagocytna</b>	Wskaźnik określający moc, z jaką przeciwciało opłaszca dany antygen.

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Pojęcie	Wyjaśnienie
Mukolityki	Grupa leków stosowana w celu zmiany gęstości śluzu w oskrzelach/płucach, co ułatwia jego usunięcie.
Paracenteza	Zabieg diagnostyczny (myringotomia) polegający na nacięciu błony bębenkowej ucha w celu usunięcia nadmiaru płynu z ucha środkowego.
Przeciwciało/ immunoglobulina	Substancje białkowe wydzielane przez pobudzone limfocyty B w przebiegu humoralnej odpowiedzi odpornościowej, które mają zdolność do swoistego rozpoznawania antygenów i łączenia się z nimi.
Serokonwersja	Zmiana stanu serologicznego.
Seroprotekcja	Osiągnięcie zakładanego ochronnego stężenia przeciwciał.
Serotyp	Odmiana mikroorganizmu (szczep) w obrębie gatunku, którą można określić za pomocą reakcji serologicznych, czyli reakcji z użyciem przeciwciał; różnice pomiędzy serotypami zależą od antygenów znajdujących się na powierzchni komórek drobnoustroju.
Splenektomia	Zabieg chirurgiczny polegający na częściowym lub całkowitym usunięciu śledziony.
Szczepionka	Preparat pochodzenia biologicznego, zawierający żywe, o osłabionej zjadliwości lub zabite drobnoustroje chorobotwórcze lub fragmenty ich struktury czy metabolity; stosowany w celu wywołania odpowiedzi odpornościowej.
Walencja	Cecha szczepionki: liczba różnych antygenów wchodzących w jej skład.

### Definicje niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [223]
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm. 2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej
  2. Metody wykonania analizy klinicznej
- 

## **1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej**

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej i rzeczywistej (skuteczności klinicznej i rzeczywistej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki przeciw pneumokokowej Synflorix<sup>®</sup> (PHiD-CV) w porównaniu do innej dostępnej, komercyjnej szczepionki przeciw pneumokokowej (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) oraz szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (lub placebo) w populacji ogólnej - dzieci zdrowe (od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5. roku życia, rozpoczynające pełny cykl szczepień od ukończenia 6. tygodnia życia do 6. miesiąca życia) i w populacji dzieci z określonych grup ryzyka.

W ramach niniejszego załącznika do analizy klinicznej oceniano skuteczność kliniczną/ immunogenność i profil bezpieczeństwa:

- komercyjnej szczepionki przeciw pneumokokowej Synflorix<sup>®</sup> (PHiD-CV) w porównaniu do serii stosowanej w badaniach klinicznych oraz prototypowej szczepionki 11-walentnej (11-PHiD-CV),
- komercyjnej szczepionki przeciw pneumokokowej Prevenar 13<sup>®</sup> (PCV13) w porównaniu do prototypowej szczepionki przeciw pneumokokowej Prevenar 13<sup>®</sup> (PCV13),
- prototypowej szczepionki 11-walentnej (11-PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych lub placebo,
- szczepionki przeciw pneumokokowej Prevenar<sup>®</sup> (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schematach szczepień 3+0 / 3+1 w populacji ogólnej,
- szczepionki przeciw pneumokokowej Prevenar<sup>®</sup> (PCV7) w schemacie szczepień 3+1 w porównaniu do schematu szczepień 2+1,
- szczepionki przeciw pneumokokowej Prevenar<sup>®</sup> (PCV7) w schematach szczepień 3+0 / 3+1 w populacji dzieci z grup ryzyka,
- szczepionki przeciw pneumokokowej Synflorix<sup>®</sup> (PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki przeciw pneumokokowej Prevenar<sup>®</sup> (PCV7) w schematach szczepień 3+0 / 3+1 w populacji ogólnej,
- szczepionki przeciw pneumokokowej Prevenar 13<sup>®</sup> (PCV13) w porównaniu do szczepionki przeciw pneumokokowej Prevenar<sup>®</sup> (PCV7) w schematach szczepień 3+0 / 3+1 w populacji ogólnej.

## **2. Metody wykonania analizy klinicznej**

Metody wykonania analizy klinicznej przedstawione poniżej dotyczą tylko niniejszego załącznika do analizy klinicznej. Bardziej szczegółowe informacje oraz szersze omówienie metod wykonania analizy klinicznej przedstawiono w zasadniczej części opracowania.



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

## 2.1. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego

Predefiniowane kryteria, zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS), zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*): dzieci zdrowe (od ukończenia 6. tygodnia do ukończenia 5. roku życia; populacja ogólna); dzieci urodzone przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzone z masą urodzeniową poniżej 2 500 g (dzieci od 2. miesiąca do 12. miesiąca życia); dzieci z określonych grup ryzyka (dzieci od 2. miesiąca do 5. roku życia chorujące na: przewlekłe choroby serca; schorzenia immunologiczno-hematologiczne, w tym małopłytkowość idiopatyczną, ostrą białaczkę, chłoniaki, sferocytozę wrodzoną; asplenię wrodzoną, dysfunkcję śledziony, po splenektomii lub po leczeniu immunosupresyjnym; przewlekłą niewydolność nerek i nawracający zespół nerczycowy; pierwotne zaburzenia odporności; choroby metaboliczne, w tym cukrzycę; przewlekłe choroby płuc, w tym astmę; oraz po urazie lub z wadą ośrodkowego układu nerwowego, przebiegającymi z wysiękiem płynu mózgowo-rdzeniowego; zakażone HIV; po przeszczepieniu szpiku, przed przeszczepieniem lub po przeszczepieniu narządów wewnętrznych lub przed wszczepieniem lub po wszczepieniu implantu ślimakowego), rozpoczynające pełny cykl szczepień od ukończenia 6. tygodnia życia do 6. miesiąca życia,
- (I) interwencję wnioskowaną (ang. *intervention*) stanowi: szczepienie 10-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokową (PHiD-CV; Synflorix<sup>®</sup>) lub jej 11-walentną wersją prototypową 11-PHiD-CV,
- (C) komparatory/ technologie opcjonalne (ang. *comparison*) stanowi szczepienie: 13-walentną skoniugowaną szczepionką przeciw pneumokokową (PCV13; Prevenar 13<sup>®</sup>) lub szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych lub placebo; ponadto założono, że w przypadku braku badań z zastosowaniem szczepionki PCV13 lub gdy oceniano w nich tylko surowy (immunogenność), uwzględnione zostaną również badania z zastosowaniem 7-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PCV7; Prevenar<sup>®</sup>), która została zastąpiona przez szczepionkę PCV13,
- (O) punkty końcowe - wyniki (ang. *outcome*): skuteczność kliniczna i rzeczywista/ immunogenność (ryzyko wystąpienia: zapalenia ucha środkowego, zapalenia płuc, inwazyjnej choroby pneumokokowej; prawdopodobieństwo osiągnięcia: minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/mL}$  lub  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$  mierzonego w teście ELISA lub aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  mierzonej w teście OPA; ryzyko wykrycia w organizmie dziecka po zaszczepieniu antygenów pneumokokowych obecnych w szczepionce) oraz profil bezpieczeństwa,
- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*): randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa analizowanych schematów profilaktycznych.

Schematy immunoprofilaktyki oceniane w raporcie:

- komercyjna szczepionka PHiD-CV vs szczepionka PHiD-CV stosowana w badaniach klinicznych,
- prototypowa szczepionka PCV13 vs komercyjna szczepionka PCV13 w schemacie szczepienia 3+1 (dodatkowa ocena schematu szczepień pierwotnych 3+0) w populacji ogólnej,
- prototypowa szczepionka 11-PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych (lub placebo) w schemacie szczepienia 3+1 (dodatkowa ocena schematu szczepień pierwotnych 3+0) w populacji ogólnej,
- szczepionka PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w schemacie szczepienia 3+1 (dodatkowa ocena schematu szczepień pierwotnych 3+0) w populacji ogólnej,
- szczepionka PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 2+1 w populacji ogólnej,
- szczepionka PCV7 w schematach szczepień 3+0 / 3+1 w populacji dzieci z grup ryzyka,
- szczepionka PHiD-CV vs szczepionka PCV7 w schemacie szczepienia 3+1 (dodatkowa ocena schematu szczepień pierwotnych 3+0) w populacji ogólnej (badania wykorzystane do porównania pośredniego szczepionek PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7; wyniki porównania pośredniego przedstawiono w zasadniczej części analizy klinicznej),
- szczepionka PCV13 vs szczepionka PCV7 w schemacie szczepienia 3+1 (dodatkowa ocena schematu szczepień pierwotnych 3+0) w populacji ogólnej (badania wykorzystane do porównania pośredniego szczepionek PHiD-CV z PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7; wyniki porównania pośredniego przedstawiono w zasadniczej części analizy klinicznej).

## 2.2. Synteza danych

### 2.2.1. Synteza jakościowa

Szczegółowe dane z badań klinicznych włączonych do opracowania przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki dotyczące podawania szczepionki przedstawiono w formie ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) – negatywne punkty końcowe lub korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB) – pozytywne punkty końcowe, 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności oraz wartości p [222].

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

W przypadku, gdy zarówno w grupie interwencji (badanej), jak i grupie kontrolnej, liczba przypadków wyniosła zero lub 100% (jedynie w przypadku meta-analazy wyników badań), obliczenia statystyczne przeprowadzono wykorzystując korektę pól zerowych.

Wyniki dla zmiennych ciągłych przedstawiano w formie mediany oraz zakresu obserwowanych wartości lub średniej i odchylenia standardowego, a porównania pomiędzy grupami dokonywano za pomocą wartości lub średniej różnicy (ang. *Mean Difference*, MD) dla pojedynczych badań z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz wartości p.

Jeżeli było to możliwe, wykonywano obliczenie dotyczące wartości RR/RB oraz wartości p; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RR/RB) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ( $p < 0,05$ ).

Ekstrakcję danych oraz ich syntezę jakościową przeprowadzono przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej. Wyboru tych metod dokonano z uwzględnieniem następujących publikacji naukowych i materiałów książkowych [212], [213], [214], [215], [216], [217], [218], [219], [220], [221].

### **2.2.2. Synteza ilościowa (w tym meta-analiza)**

Agregację wyników przeprowadzono dla tych prób klinicznych, które charakteryzowały się:

- podobnym poziomem wiarygodności badań klinicznych,
- zbliżoną charakterystyką analizowanych populacji,
- zastosowaniem analogicznej procedury medycznej, tego samego lub bardzo zbliżonego schematu podawania oraz dawkowania analizowanych preparatów, zbliżonego okresu badania klinicznego,
- analizą tych samych punktów końcowych badania klinicznego w porównywalnym okresie obserwacji.

W ramach opracowania przeprowadzono ocenę heterogeniczności klinicznej i metodologicznej badań włączonych do poszczególnych analiz. W pierwszym etapie oceniano badania pod względem zgodności

w zakresie populacji, interwencji, punktów końcowych i metodyki. Wyniki badań ocenionych na tej podstawie jako jednorodne włączane były do meta-analizy.

W dalszej kolejności przeprowadzono analizę heterogeniczności w oparciu o wyniki badań klinicznych. Przyjmowano, że badania włączone do analizy są homogenne, jeżeli w teście statystycznym dla heterogeniczności wartość  $p$  przy teście *Cochran Q* była większa od 0,1 ( $p > 0,1$ ). W przypadku stwierdzenia heterogeniczności badań klinicznych na podstawie ich wyników (wartość  $p < 0,1$ ), przeprowadzono kumulację wyników tych badań metodą *random effect*. W innych przypadkach przeprowadzano kumulację wyników metodą *fixed effect*. Wyniki meta-analizy w analizie skuteczności klinicznej przedstawiono tabelarycznie oraz w formie wykresów (ang. *forest plot*). W przypadku wystąpienia dużej ilości danych, w ocenie bezpieczeństwa porównywanych interwencji wyniki meta-analizy przedstawiono jedynie w formie tabelarycznej. Jeśli nie wskazano inaczej, meta-analizę przeprowadzano metodą odwróconych wariancji (ang. *inverse variance method*) [198], [199], [200], [201], [202], [203], [204].

W przypadku zidentyfikowanych badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej) rozważono możliwość przeprowadzenia syntezy ilościowej z uwzględnieniem zakresu niepewności każdego wyniku (tzw. meta-analiza proporcji) [211].

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

### **2.3. Efekty zdrowotne**

Ocenianymi punktami końcowymi (w ramach niniejszego załącznika do analizy klinicznej) powinny być efekty zdrowotne istotne z klinicznego punktu widzenia.

Analizowane parametry kliniczne obejmowały:

- skuteczność kliniczną (klinicznie istotne punkty końcowe) mierzoną:
  - ryzykiem wystąpienia zapalenia ucha środkowego,
  - ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc,
  - ryzykiem wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej,
- immunogenność (surogaty) mierzoną:
  - prawdopodobieństwem osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał  $\geq 0,20$   $\mu\text{g/mL}$  lub  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$  mierzonego w teście ELISA,
  - prawdopodobieństwem osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  mierzonej w teście OPA,

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

- nosicielstwo (surogat) mierzone:
  - ryzykiem wykrycia w organizmie dziecka po zaszczepieniu antygenów pneumokokowych obecnych w szczepionce,
- profil bezpieczeństwa mierzony:
  - ryzykiem wystąpienia ciężkich działań niepożądanych lub określonych działań niepożądanych (ryzyko wystąpienia zaczerwienienia, obrzęku lub bólu w miejscu iniekcji, ryzyko wystąpienia drażliwości, ospałości, utraty apetytu, gorączki).

### **3. Przegląd medycznych baz danych**

#### **3.1. Wyniki przeglądu medycznych baz danych**

W trakcie przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono publikacje, które zostały włączone do załącznika do analizy klinicznej stosowania komercyjnej szczepionki PHiD-CV, jej wersji prototypowej 11-PHiD-CV, prototypowej szczepionki PCV13, bezpośredniego porównania szczepionki PCV7 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych, bezpośredniego porównania szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV7 oraz bezpośredniego porównania szczepionki PCV13 ze szczepionką PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji ogólnej. Do niniejszego opracowania włączono również badania z zastosowaniem szczepionki PCV7 w populacji dzieci z grup ryzyka.

Ostatecznie w ramach niniejszego załącznika do analizy klinicznej włączono dla bezpośredniego porównania:

- komercyjnej szczepionki PHiD-CV produkowanej na masową skalę ze szczepionką PHiD-CV stosowaną w badaniach klinicznych w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej – 1 randomizowane badanie kliniczne [141]-[146] oraz prototypowej szczepionki 11-PHiD-CV zawierającej adjuwant ze szczepionką 11-PHiD-CV niezawierającą adjuwantu w schemacie szczepień 3+1 – 1 randomizowane badanie kliniczne [147]-[149],
- szczepionki PCV13 z prototypową szczepionką PCV13 w schemacie podania 3+1 w populacji ogólnej – 1 randomizowane badanie kliniczne [137]-[138] oraz komercyjnej szczepionki PCV13 produkowanej na masową skalę ze szczepionką PCV13 niekomercyjną produkowaną na potrzeby badań klinicznych w schemacie podania 3+1 w populacji ogólnej – 1 randomizowane badanie kliniczne [139]-[140],
- szczepionki 11-PHiD-CV względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych lub placebo w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 lub 3+1 w populacji ogólnej – 4 randomizowane badania kliniczne [1]-[7], [8], [9], [10]-[12],
- szczepionki PCV7 względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 lub 3+1 w populacji ogólnej – 7 randomizowanych badań

- klinicznych [13]-[19], [20], [21], [22]-[31], [32]-[39], [42]-[43], [44]-[45],
- szczepionki PCV7 w dwóch schematach podania (3+1 vs 2+1) w populacji ogólnej – 1 randomizowane badanie kliniczne [46]-[48],
  - szczepionki PCV7 względem szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 38. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie z masą urodzeniową poniżej 2 500 g – 1 randomizowane badanie kliniczne [17],
  - szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie - 1 nierandomizowane badanie kliniczne [49],
  - szczepionki PCV7 w schemacie 2+1 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie - 1 nierandomizowane badanie kliniczne [50],
  - szczepionki PCV7 w schemacie 3+1 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych średnio w 27. tygodniu ciąży w porównaniu do dzieci przedwcześnie urodzonych średnio w 32. tygodniu ciąży - 1 randomizowane badanie kliniczne [51],
  - szczepionki PCV7 w schemacie 3+1 lub 2+1 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie - 1 nierandomizowane badanie kliniczne [52],
  - szczepionki PCV7 względem braku szczepienia w schemacie 3+1 lub 2+1 lub 2+0 (zależnie od wieku dzieci przy pierwszym szczepieniu) w populacji dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym w porównaniu do dzieci zdrowych – 1 badanie o niższej wiarygodności (obserwacyjne) [53],
  - szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 lub 2+0 lub 1+0 (zależnie od wieku dzieci przy pierwszym szczepieniu) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV - 1 nierandomizowane badanie kliniczne [54],
  - szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV lub niezakażonych wirusem HIV, ale których matki są zakażone wirusem HIV, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV - 1 nierandomizowane badanie kliniczne [55],
  - szczepionki PHID-CV ze szczepionką PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 lub 3+1 w populacji ogólnej – 6 randomizowanych badań klinicznych [56]-[62], [63]-[65], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93] (publikacja [94] przedstawia wyniki dla badań [56]-[62], [63]-[65], [66]-[74] dotyczące profilu bezpieczeństwa, referencje [95], [96] są opracowaniami wtórnymi dotyczącymi ww. badań),
  - szczepionki PCV13 ze szczepionką PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 lub 3+1 w populacji ogólnej – meta-analiza 11 randomizowanych badań klinicznych [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [122]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132] (badania [116] nie włączono do meta-analizy, ponieważ podano jedynie

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

zakresy, zamiast konkretnych liczebności dzieci, badania [133]-[135], [136] nie zostały włączone do meta-analazy, ponieważ nie odpowiadały założeniom analizy, dokładne wyjaśnienie jest w rozdziale 16.4. Aneksu do niniejszego załącznika do Analizy klinicznej, wyniki meta-analazy badań bezpośrednio porównujących immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki PCV13 ze szczepionką PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych uwzględniono w porównaniu pośrednim szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionkę PCV7 w analizie klinicznej).

Zidentyfikowano również 2 badania o niższej wiarygodności z zastosowaniem szczepionki 11-PHiD-CV [150]-[153], [154]-[155] oraz 3 badania [161]-[163], [164]-[166], [167]-[170] będące kontynuacjami badań porównujących szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV7 i 5 badań z zastosowaniem szczepionki PCV7 [156], [157], [158], [159], [160].

W rozdziale 16.1.2 (Dodatkowe materiały) przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji pierwotnych badań klinicznych (schematy PRISMA).

Podsumowując, do niniejszego załącznika do analizy klinicznej włączono następujące rodzaje publikacji, przedstawione w tabeli poniżej.

3.1. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

**Tabela 1. Zestawienie badań pierwotnych wykorzystanych w ramach analizy klinicznej włączonych do niniejszego załącznika do analizy klinicznej.**

Rodzaj publikacji	Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Zastosowane badanie (nr referencji)
Randomizowane badania kliniczne – badania pierwotne	Dzieci zdrowe od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5. roku życia (populacja ogólna)	szczepionka PHiD-CV produkowana komercyjnie w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 vs szczepionka PHiD-CV produkowana do badań klinicznych w schemacie szczepień pierwotnych 3+0	bepośrednie	[141]-[146]
		szczepionka 11-PHiD-CV zawierająca adjuwant w schemacie 3+1 vs szczepionka 11-PHiD-CV bez adjuwantu w schemacie 3+1		[147]-[149]
		szczepionka prototypowa PCV13 w schemacie 3+1 vs szczepionka komercyjna PCV13 w schemacie 3+1		[137]-[138]
		szczepionka PCV13 produkowana komercyjnie w schemacie 3+1 vs szczepionka PCV13 produkowana do badań klinicznych w schemacie 3+1		[139]-[140]
		szczepionka 11-PHiD-CV w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych lub placebo w schemacie szczepień pierwotnych 3+0		[1]-[7], [8]
		szczepionka 11-PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1		[9], [10]-[12]
		szczepionka PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych schemat szczepień pierwotnych 3+0		[42]-[43], [44]-[45]
		szczepionka PCV7 w schemacie 3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych schemat 3+1		[13]-[19], [20], [21], [22]-[31], [32]-[41]
		szczepionka PCV7 w schemacie 3+1 vs szczepionka PCV7 w schemacie 2+1		[46]-[48]
	Grupy ryzyka - dzieci do 5. roku życia (dzieci urodzone przed ukończeniem 37. tygodnia życia lub z masą urodzeniową poniżej 2 500g lub zakażone wirusem HIV lub z wszczepionym implantem ślimakowym)	szczepionka PCV7 w schemacie 3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1		[17]
		szczepionka PCV7 w schemacie 3+1 lub 2+1 vs brak szczepienia		[52]
		szczepionka PCV7 w schemacie 3+1 vs szczepionka PCV7 w schemacie 3+1		[51]
	Dzieci zdrowe od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5. roku życia (populacja ogólna)	szczepionka PHiD-CV w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 vs szczepionka PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0		[56]-[62], [63]-[65], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93]
		szczepionka PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka PCV7 w schemacie 3+1		[56]-[62], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93]
		szczepionka PCV13 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 vs szczepionka PCV7 w schemacie w schemacie szczepień pierwotnych 3+0		[97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132]
szczepionka PCV13 w schemacie 3+1 vs szczepionka PCV7 w schemacie w schemacie 3+1		[97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132]		
Nierandomizowane	Grupy ryzyka - dzieci do 5. roku	szczepionka PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 vs szczepionka PCV7 w schemacie		[49]



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Rodzaj publikacji	Populacja	Porównanie	Rodzaj porównania	Zastosowane badanie (nr referencji)
badania kliniczne - badania pierwotne	życia (dzieci urodzone przed ukończeniem 37. tygodnia życia lub z masą urodzeniową poniżej 2 500g lub zakażone wirusem HIV lub z wszczepionym implantem ślimakowym)	szczepień pierwotnych 3+0		
		szczepionka PCV7 w schemacie 2+1 vs szczepionka PCV7 w schemacie 2+1		[50]
		szczepionka PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 lub 2+0 lub 1+0 vs szczepionka PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 lub 2+0 lub 1+0		[54]
		szczepionka PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 vs szczepionka PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0		[55]
Badania o niższej wiarygodności	Dzieci zdrowe od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5. roku życia (populacja ogólna)	szczepionka PCV7 w schemacie 3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1	nie dotyczy	badanie obserwacyjne prospektywne [53]
		szczepionka 11-PHiD-CV		badania bez grupy kontrolnej [150]-[153], [154]-[155]
		szczepionka PCV7 w schemacie 2+1		badania obserwacyjne retrospektywne [158]-[159] badania obserwacyjne prospektywne [156]-[157] badanie kliniczno-kontrolne [160]

### 3.2. Charakterystyki pierwotnych badań klinicznych (RCT lub non-RCT) włączonych do analizy klinicznej w ramach niniejszego załącznika

**Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV i jej wersji prototypowej 11-PHiD-CV, szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 i jej wersji prototypowej oraz szczepionki PCV7 w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych.**

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
<b>Randomizowane badanie kliniczne: 11-PHiD-CV w schemacie 3+0 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokoków lub placebo w schemacie 3+0 w populacji ogólnej</b>							
[1]-[2] Lucero et al. 2009 [3] Soininen et al. 2009 [4] Vakevainen et al. 2010 [5] Ugpo et al. 2009 [6] Arcay et al. 2007 [7] Sanvictores et al. 2012	IIA	2000-2004	5/5	48 ośrodków na Filipinach	European Commission DG Research INCO program, i in.	Superiority**	Tak
[8] Nurkka et al. 2004	IIA	2004***	2/5	4 ośrodki w Finlandii	GSK Biologicals	Superiority**	Tak
<b>Randomizowane badanie kliniczne: 11-PHiD-CV w schemacie 3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokoków w schemacie 3+1 w populacji ogólnej</b>							
[10]-[12] Prymula et al. 2006, 2008, 2010	IIA	2000-2004	4/5	50 ośrodków w Czechach i Słowacji	GSK Biologicals	Superiority**	Tak
[9] Lucero et al. 2009	IIA	1998	4/5	6 ośrodków na Filipinach	European Union/International Cooperation with Developing Countries	Superiority**	Tak
<b>Randomizowane badanie kliniczne: PHiD-CV (niekomercyjna) w schemacie 3+0 vs PHiD-CV (komercyjna) w schemacie 3+0 w populacji ogólnej</b>							
[141]-[143] 10PN-PD-DIT-048 [144]-[146] 10PN-PD-DIT-049 BST: 048	IIA	2009	3/5	5 ośrodków w Malezji i Singapurze	GSK	Non-inferiority	Nie

3.2. Charakterystyki pierwotnych badań klinicznych (RCT lub non-RCT) włączonych do analizy klinicznej w ramach niniejszego załącznika

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena Jadad	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
<b>Randomizowane badanie kliniczne: 11-PHiD-CV z adjuwantem w schemacie 3+1 vs 11-PHiD-CV bez adjuwantu w schemacie 3+1 w populacji ogólnej</b>							
[147] Wuorimaa et al. 2005 [148] Dagan et al. 2004 [149] Wuorimaa et al. 2001	IIA	1998-2000	2/5	2 ośrodki w Finlandii i Izraelu	Aventis Pasteur	Nie podano	Tak
<b>Randomizowane badanie kliniczne: PCV13 w schemacie 3+1 vs prototypowa szczepionka PCV13 w schemacie 3+1 w populacji ogólnej</b>							
[137]-[138] 6096A1-009	IIA	2006-2008	3/5	14 ośrodków w Polsce	Wyeth/Pfizer	Non-inferiority	Nie
<b>Randomizowane badanie kliniczne: PCV13 (niekomercyjna) w schemacie 3+1 vs PCV13 (komercyjna) w schemacie 3+1 w populacji ogólnej</b>							
[139]-[140] Gadzinowski et al. 2011	IIA	2007-2008	3/5	9 ośrodków w Polsce	Wyeth/Pfizer	Non-inferiority	Tak
<b>Randomizowane badanie kliniczne: PCV7 w schemacie 3+0 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokoków w schemacie 3+0 w populacji ogólnej</b>							
[42]-[43] Li et al. 2008, 2009	IIA	2008^^	2/5	Ośrodki w Chinach (nie podano ile)	Wyeth Pharmaceutical Company Ltd.	Superiority**	Tak
[44]-[45] Russell et al. 2008	IIA	2008^^	3/5	Ośrodki na Fidzi (3 ośrodki)	NIAID, National Health and Medical Research Council	Superiority**	Tak
<b>Randomizowane badanie kliniczne: PCV7 w schemacie 3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokoków w schemacie 3+1 w populacji ogólnej</b>							
[13] Black et al. 2000 [14], [15] Black et al. 2002 [16] Fireman et al. 2003 [17] Shinefield et al. 2002 [18] Black et al. 2007 [19] Hansen et al. 2006	IIA	1995-1998	3/5	23 ośrodki w Stanach Zjednoczonych	Wyeth-Ayerst	Superiority**	Tak
[20] Black et al. 2006	IIA	2001-2002	2/5	4 ośrodki w Stanach Zjednoczonych	Wyeth Pharmaceuticals	Non-inferiority	Tak
[21] Tichmann-Schumann I., et al. 2005	IIA	2005^^	2/5	37 ośrodków w Niemczech	GSK Biologicals	Non-inferiority	Tak
[22] Moulton et al. 2001 [23] O'Brien et al. 2003 [24] O'Brien et al. 2007 [25] O'Brien et al. 2007 [26] O'Brien et al. 2008 [27] O'Brien et al. 2001 [28] Millar et al. 2009 [29] Millar et al. 2008 [30] Millar et al. 2007 [31] Millar et al. 2006	IIA	1997-2000	4/5	Nie podano	Wyeth Vaccines, NIH, WHO, NVPO, CDCP NIH (NIH – National Institutes of Health, WHO – World Health Organization, NVPO – National Vaccine Program Office, CDCP – Centers for Disease Control and Prevention)	Superiority**	Tak
[32] Eskola et al. 2001 [33] Straetemans et al. 2003 [34] Palmu et al. 2004 [35] Kilpi et al. 2003 [36] Nurkka et al. 2004 [37] Palmu et al. 2008 [38] Ekstrom et al. 2005 [38a] Ekstrom et al. 2013 [39] Kilpi et al. 2000 [40] Sarasoja et al. 2013 [41] Jokinen et al. 2012	IIA	1995-1999	5/5	8 ośrodków w Finlandii	Merck, Pasteur Mérieux Connaught, and Wyeth Lederle Vaccines and Pediatrics	Superiority**	Tak
<b>Randomizowane badanie kliniczne: PCV7 w schemacie 3+1 vs 3 PCV7 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej</b>							
[46] Givon-Lavi et al. 2010	IIA	2005- 2008	3/5	Ośrodki w Izraelu (brak)	Wyeth	Nie podano	Tak

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Badanie	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena <i>Jadad</i>	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
[47] Dagan et al. 2010 [48] Dagan et al. 2012				informacji o liczbie ośrodków)			
<b>Randomizowane badanie kliniczne: PCV7 w schemacie 3+1 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych w grupach ryzyka (dzieci urodzone przedwcześnie przed 38. tygodniem ciąży lub urodzone o czasie z masą urodzeniową poniżej 2 500 g)</b>							
[17] Shinefield et al. 2002	IIA	1995-1998	2/5	23 ośrodki w Stanach Zjednoczonych	Wyeth-Ayerst	<i>Superiority</i>	Tak
<b>Randomizowane badanie kliniczne: PCV7 w schemacie 3+1 lub 2+1 vs brak szczepienia w grupie ryzyka (dzieci po przebytych ostrym zapaleniu ucha środkowego)</b>							
[52] Gisselsson-Solen et al. 2011	IIA	2003-2007	2/5	1 ośrodek w Szwecji	Swedish Association of Local Authorities and Regions	<i>Superiority</i>	Tak
<b>Randomizowane badanie kliniczne: PCV7 w schemacie 3+1 vs PCV7 w schemacie 3+1 w grupie ryzyka (dzieci urodzone przed 30. tygodniem ciąży vs dzieci urodzone między 30.-34. tygodniem ciąży)</b>							
[51] Szynczewska et al. 2011	IIA	2007-2008	2/5	1 ośrodek w Polsce	Wyeth (obecnie Pfizer)	Nie podano	Tak
<b>Nierandomizowane badanie kliniczne: PCV7 w schemacie 3+1 lub 2+1 lub 2+0 vs brak szczepienia w grupie ryzyka (dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym vs dzieci bez implantu)</b>							
[53] Miguel-Martinez et al. 2008	IIIA	2005-2006	Wiarygodne	Ośrodki w Hiszpanii (nie podano ile)	Canary Island Foundation for Health and Research	<i>Superiority</i>	Tak
<b>Nierandomizowane badanie kliniczne: PCV7 w schemacie 3+0 vs PCV7 w schemacie 3+0 w grupie ryzyka (dzieci urodzone przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży vs dzieci urodzone o czasie)</b>							
[49] Ruggenberg et al. 2007	IIC	2002-2004	Wiarygodne	4 ośrodki w Wielkiej Brytanii	Wyeth Vaccines	Nie podano	Tak
<b>Nierandomizowane badanie kliniczne: PCV7 w schemacie 2+1 vs PCV7 w schemacie 2+1 w grupie ryzyka (dzieci urodzone przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży vs dzieci urodzone o czasie)</b>							
[50] Esposito et al. 2005	IIC	2002-2003	Wiarygodne	1 ośrodek we Włoszech	Wyeth-Lederle Vaccines	Nie podano	Tak
<b>Nierandomizowane badanie kliniczne: PCV7 w schemacie 3+0 lub 2+0 lub 1+0 vs PCV7 w schemacie 3+0 lub 2+0 lub 1+0 w grupie ryzyka (dzieci zakażone wirusem HIV vs dzieci niezakażone wirusem HIV)</b>							
[54] Thanee et al. 2011	IIC	2009^^	Wiarygodne	3 ośrodki w Tajlandii	Ratchadaphiseksomphot Endowment Fund, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand	Nie podano	Tak
<b>Nierandomizowane badanie kliniczne: PCV7 w schemacie 3+0 vs PCV7 w schemacie 3+0 (dzieci zakażone wirusem HIV vs dzieci niezakażone wirusem HIV)</b>							
[55] Madhi et al. 2010	IIC	2005-2006	wiarygodne	Brak danych	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), National Institutes of Health (NIH), Comprehensive International Program of Research on AIDS (CIPRA)	Nie podano	Tak

\* podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*

\*\* w publikacjach nie podano informacji jakiego typu było to badanie, jednak można założyć, że badanie porównujące szczepionkę PHiD-CV lub PCV7 ze szczepionką niezawierającą antygenów przeciw pneumokokom jest badaniem typu *superiority*.

^^ rok publikacji wyników.

3.2. Charakterystyki pierwotnych badań klinicznych (RCT lub non-RCT) włączonych do analizy klinicznej w ramach niniejszego załącznika

4.1. Porównanie szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) z prototypową szczepionką 11-walentną (11-PHiD-CV)

---

Szczegółowa charakterystyka badań klinicznych oraz charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniach porównujących skuteczność kliniczną/ immunogenność i profil bezpieczeństwa stosowania skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej Synflorix®, jej wersji prototypowej 11-PHiD-CV, szczepionki PCV13 i jej wersji prototypowej oraz szczepionki PCV7 zostały omówione w rozdziale 16 (Materiały dodatkowe) niniejszego opracowania. Natomiast, szczegółowa charakterystyka badań klinicznych oraz charakterystyka wyjściowa pacjentów biorących udział w badaniach porównujących skuteczność kliniczną/ immunogenność i profil bezpieczeństwa stosowania szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 oraz szczepionki PCV13 w porównaniu do szczepionki PCV7 zostały omówione w rozdziale 7 oraz w Aneksie do Analizy klinicznej, w której przedstawiono wyniki porównania pośredniego szczepionki PHiD-CV ze szczepionką PCV13 poprzez wspólny komparator szczepionką PCV7.

#### **4. Charakterystyka wykorzystanych w programie badań klinicznych szczepionek przeciw pneumokokowych**

##### **4.1. Porównanie szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) z prototypową szczepionką 11-walentną (11-PHiD-CV)**

Pierwsze badania dla zarejestrowanej w Polsce szczepionki 10-walentnej (podmiot odpowiedzialny: GlaxoSmithKline Biologicals S.A., Belgia) zostały przeprowadzone z wykorzystaniem preparatu zawierającego dodatkowy, jedenasty serotyp – serotyp 3. pneumokoków (szczepionka 11-walentna). Pozostałe serotypy zawarte w szczepionce 10-walentnej są identyczne, jak w przypadku szczepionki 11-walentnej [1]-[7], [8], [9], [10]-[12].

Porównanie immunogenności i bezpieczeństwa prototypowej szczepionki 11-walentnej (11-PHiD-CV) z zarejestrowaną szczepionką 10-walentną (PHiD-CV) przeprowadzono na modelu zwierzęcym. Z tego względu porównanie to ma ograniczoną wiarygodność i wartość w odniesieniu do wyników uzyskiwanych u ludzi, ponieważ odpowiedzi odpornościowe u ludzi indukowane przez obie szczepionki, mogą się różnić od odpowiedzi indukowanych u zwierząt laboratoryjnych. Obie szczepionki 11-PHiD-CV oraz PHiD-CV podano myszom szczepu BALB/c i świnkom morskim wraz ze szczepionką Infanrix hexa®. U obu gatunków zwierząt obie szczepionki indukowały pożądaną odpowiedź odpornościową w odniesieniu do wszystkich serotypów zawartych w tych szczepionkach. U świnek morskich szczepionka PHiD-CV indukowała słabszą odpowiedź odpornościową na serotypy 5., 6B. i 23F., uznano jednak, że jest to spowodowane tym, iż świnki morskie nie są odpowiednim modelem do badania tych właśnie serotypów. Zatem, **uzyskane wyniki wskazują na równoważność obu szczepionek**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

[184].

W szczepionce Synflorix® poszczególne serotypy pneumokokowe są skoniugowane z: białkiem nośnikowym D uzyskanym z bezotoczkowych szczepów *Haemophilus influenzae* 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 23F., natomiast serotypy 18C. i 19F. są skoniugowane odpowiednio z toksoidem tężcowym i toksoidem błonicy. W celu wykazania skuteczności obu szczepionek (PHiD-CV i 11-PHiD-CV) w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanego przez *Haemophilus influenzae*, przeprowadzono bezpośrednie porównanie skuteczności biernej ochrony indukowanej przez osocze pobrane od dzieci zaszczepionych wcześniej szczepionką 10-walentną PHiD-CV w badaniu o akronimie 10PN-PD-DIT-003 (badanie włączone do analizy klinicznej) i szczepionką 11-walentną 11-PHiD-CV w badaniu o akronimie POET [10]-[12] w porównaniu do placebo. Porównanie przeprowadzono na modelu zwierzęcym szynszyli.

Szynszyle nie są naturalnymi nosicielami wirusów ani bakterii charakterystycznych dla zapalenia ucha środkowego u człowieka, jednak mogą zostać zakażone lub skolonizowane przez te patogeny [178], [180]-[182]. Bakaletz et al. [178] odkryli model dualnego patogenu (superinfekcji), w którym początkowo u szynszyli indukuje się wirusowe przeziębienie, a następnie inokuluje ich nosogardziel szczepami wirusa *Haemophilus influenzae*, co prowadzi do rozwoju zapalenia ucha środkowego zwykle w ciągu 7-14 dni [177], [178], [179]. Zapalenie ucha środkowego u szynszyli przebiega podobnie jak u niemowląt, podobny jest również obraz błony bębenkowej.

Porównanie skuteczności klinicznej/ immunogenności szczepionki 10-walentnej (PHiD-CV) ze szczepionką 11-walentną (11-PHiD-CV), odnośnie do biernej ochrony indukowanej przez osocze pobrane od zaszczepionych nimi wcześniej dzieci, wykazało **równoważność obu szczepionek. Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy nimi, oraz około 34% skuteczność w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego w porównaniu do placebo** [184].

**Podsumowując, zarejestrowana szczepionka 10-walentna (PHiD-CV) jest równie skuteczna klinicznie/ immunogenna jak szczepionka 11-walentna (11-PHiD-CV).**

#### **4.2. Dodatkowe analizy dotyczące szczepionki PHiD-CV lub 11-PHiD-CV**

Przeprowadzono również randomizowane, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe badanie kliniczne o akronimie 10PN-PD-DIT-048 PRI [141]-[143] (charakterystyka badania znajduje się w rozdziale 16.2.), w którym porównywano immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV - serii zastosowanej w badaniach klinicznych III fazy z serią produkowaną komercyjnie, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 (szczepienia w 2., 3., 5. miesiącu życia). W kontynuacji badania (o

4.2. Dodatkowe analizy dotyczące szczepionki PHiD-CV lub 11-PHiD-CV

4.3. Porównanie szczepionki 13-walentnej (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) z prototypową szczepionką 13-walentną

---

akronimie 10PN-PD-DIT-049 BST: 048) opisanego w referencjach [144]-[146] wszystkim dzieciom podano szczepionkę komercyjną w ramach 4. dawki uzupełniającej. Badanie o akronimie 10PN-PD-DIT-048 PRI wykazało, że **szczepionka produkowana komercyjnie jest nie-gorsza od serii szczepionki stosowanej w badaniach klinicznych**. Potwierdzono założenie badania, że średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC) mierzona w teście ELISA dla poszczególnych serotypów oraz białka D indukowanych przez szczepionkę komercyjną nie przekroczy 2-krotnie wartości średniej geometrycznej stężenia przeciwciał (GMC) mierzonej w teście ELISA dla poszczególnych serotypów oraz białka D indukowanych przez szczepionkę z serii stosowanej w badaniach klinicznych. Ryzyko wystąpienia działań niepożądanych było podobne w przypadku obu zastosowanych szczepionek [141]-[143].

W randomizowanym, wielośrodkowym badaniu klinicznym [147]-[149] (charakterystyka badania znajduje się w rozdziale 16.2.) porównywano także immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki 11-PHiD-CV zawierającej lub nie adjuwant (związek wspomagający immunogenność szczepionki) na bazie wodorotlenku glinu. Dzieci szczepiono wschemacie 3+1 w 2., 4., 6., 12. miesiącu życia. **Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami** ( $p > 0,05$ ), jednak w grupie dzieci szczepionych szczepionką zawierającą adjuwant, stężenie przeciwciał mierzone w teście ELISA było większe i wykazywały one większą aktywność opsonofagocytarną mierzoną w teście OPA w porównaniu do grupy otrzymującej szczepionkę bez adjuwantu. Nie zanotowano ciężkich działań niepożądanych, a miejscowe działania niepożądane były stosunkowo rzadkie [147]-[149].

#### **4.3. Porównanie szczepionki 13-walentnej (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) z prototypową szczepionką 13-walentną**

Szczepionka Prevenar 13<sup>®</sup> (PCV13; 13vPnC+P80) zawiera w swoim składzie polisorbát 80 (P80), pełniący funkcję substancji pomocniczej w szczepionce, w przeciwieństwie do prototypowej szczepionki 13vPnC-P80. Jednak, większość badań klinicznych przeprowadzono z zastosowaniem prototypowej szczepionki 13vPnC-P80 niezawierającej polisorbátu 80. Z tego względu przeprowadzono badanie o akronimie 6096A1-009, które miało na celu porównanie immunogenności i profilu bezpieczeństwa zarejestrowanej szczepionki PCV13 zawierającej polisorbát 80 (13vPnC+P80) ze szczepionką prototypową niezawierającą polisorbátu 80 (13vPnC-P80) [137]-[138].

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom wykonywanych w trzech dawkach (szczepienie pierwotne) do 4. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 12. miesiącu życia za pomocą szczepionki PCV13 zawierającej polisorbát 80 (13vPnC+P80), w porównaniu do szczepionki PCV13 niezawierającej polisorbátu 80 (13vPnC-P80), włączono wyniki jednego niepublikowanego, wielośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego [137]-[138].

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

W analizie wzięto pod uwagę następujące punkty końcowe:

- odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA dla poszczególnych antygenów po zaszczepieniu;
- profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki co najmniej  $38^{\circ}\text{C}$ , drażliwości lub utraty apetytu).

#### 4.3.1. Immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki 13vPnC+P80 w porównaniu do szczepionki prototypowej 13vPnC-P80 w schemacie trzech dawek (szczepienie pierwotne) do 4. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 12. miesiącu życia

##### Minimalne stężenie ochronne $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ analizowanych przeciwciał

Tabela 3. Analiza immunogenności szczepionki 13vPnC+P80 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki prototypowej 13vPnC-P80 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) [137].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 13vPnC+P80 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna 13vPnC-P80 [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Anty-1	240/ 250 (95,8)	231/ 250 (92,4)	>0,05	1,04 [0,99; 1,09]	-
Anty-3	245/ 250 (97,9)	248/ 250 (99,2)	>0,05	0,99 [0,96; 1,01]	-
Anty-4	233/ 250 (93,3)	235/ 250 (94,1)	>0,05	0,99 [0,94; 1,04]	-
Anty-5	235/ 250 (94,1)	231/ 250 (92,4)	>0,05	1,02 [0,97; 1,07]	-
Anty-6A	217/ 250 (86,6)	215/ 250 (86,1)	>0,05	1,01 [0,94; 1,08]	-
Anty-6B	152/ 250 (60,9)	166/ 250 (66,4)	>0,05	0,92 [0,80; 1,05]	-
Anty-7F	247/ 250 (98,7)	249/ 250 (99,6)	>0,05	0,99 [0,97; 1,01]	-
Anty-9V	243/ 250 (97,1)	244/ 250 (97,5)	>0,05	1,00 [0,96; 1,03]	-
Anty-14	236/ 250 (94,5)	244/ 250 (97,5)	>0,05	0,97 [0,93; 1,003]	-
Anty-18C	245/ 250 (97,9)	245/ 250 (97,9)	>0,05	1,00 [0,97; 1,03]	-
Anty-19A	247/ 250 (98,7)	250/ 250 (100)	>0,05	0,99 [0,97; 1,01]	-
Anty-19F	240/ 250 (95,8)	246/ 250 (98,3)	>0,05	0,98 [0,94; 1,01]	-
Anty-23F	215/ 250 (86,1)	231/ 250 (92,4)	<0,05	0,93 [0,87; 0,99]	16 [9; 103]

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

W badaniu referencyjnym [137]-[138] wykazano, że **zastosowanie w grupie badanej szczepionki 13vPnC+P80 zawierającej polisorbata 80, w porównaniu do podania w grupie kontrolnej szczepionki prototypowej 13vPnC-P80 niezawierającej polisorbata 80, istotnie statystycznie zmniejszyło odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-23F po trzech dawkach szczepionki ( $p < 0,05$ ) [137].** W przypadku pozostałych analizowanych w badaniu [137]-[138] przeciwciał nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą otrzymującą szczepionkę zarejestrowaną i szczepionkę prototypową ( $p > 0,05$ ) [137]. Obliczono, że zastosowanie szczepionki 13vPnC+P80 zawierającej polisorbata 80, zamiast szczepionki 13vPnC-P80 niezawierającej polisorbata 80, u 16 dzieci uniemożliwi osiągnięcie minimalnego stężenia

ochronnego przeciwciał anty-23F u 1 dziecka w okresie 1 miesiąca obserwacji od ostatniego szczepienia.

**Tabela 4. Analiza immunogenności szczepionki 13vPnC+P80 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki prototypowej 13vPnC-P80 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) [137].**

Analizowane przeciwciała	Grupa badana 13vPnC+P80 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna 13vPnC-P80 [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Anty-1	250/ 250 (100)	248/ 250 (99,2)	>0,05	1,01 [0,99; 1,03]	-
Anty-3	238/ 250 (95,1)	236/ 250 (94,5)	>0,05	1,01 [0,97; 1,05]	-
Anty-4	249/ 250 (99,6)	249/ 250 (99,6)	>0,05	1,00 [0,98; 1,02]	-
Anty-5	249/ 250 (99,6)	250/ 250 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,02]	-
Anty-6A	249/ 250 (99,6)	250/ 250 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,02]	-
Anty-6B	249/ 250 (99,6)	248/ 250 (99,2)	>0,05	1,00 [98; 1,03]	-
Anty-7F	250/ 250 (100)	250/ 250 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-9V	249/ 250 (99,6)	250/ 250 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,02]	-
Anty-14	249/ 250 (99,6)	249/ 250 (99,6)	>0,05	1,00 [0,98; 1,02]	-
Anty-18C	250/ 250 (100)	249/ 250 (99,6)	>0,05	1,00 [0,98; 1,02]	-
Anty-19A	250/ 250 (100)	250/ 250 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-19F	248/ 250 (99,1)	247/ 250 (98,7)	>0,05	1,00 [0,98; 1,03]	-
Anty-23F	247/ 250 (98,7)	249/ 250 (99,6)	>0,05	0,99 [0,97; 1,01]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Porównywalny ( $p > 0,05$ ) odsetek dzieci osiągnął minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał po 4. dawce szczepionki, zarówno w grupie badanej otrzymującej szczepionkę 13vPnC+P80 zawierającą polisorbát 80, jak i w grupie kontrolnej otrzymującej szczepionkę prototypową 13vPnC-P80 niezawierającą polisorbátu 80 [137]. W przypadku przeciwciał anty-7F i anty-19A wszystkie dzieci z obu analizowanych grup osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał [137]. Ponadto, wszystkie dzieci osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-1 i anty-18C w grupie badanej otrzymującej szczepionkę 13vPnC+P80 zawierającą polisorbát 80 oraz przeciwciał anty-5, anty-6A i anty-9V w grupie kontrolnej otrzymującej szczepionkę prototypową 13vPnC-P80 niezawierającą polisorbátu 80.

**Podsumowując**, zastosowanie szczepionki 13vPnC+P80 zawierającej polisorbát 80, zamiast szczepionki 13vPnC-P80 niezawierającej polisorbátu 80, istotnie statystycznie zmniejszyło odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał anty-23F po trzech dawkach szczepionki (szczepienie pierwotne). Natomiast, nie wpływało istotnie statystycznie na prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego wszystkich analizowanych w badaniu [137]-[138] przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) u dzieci otrzymujących 4. uzupełniającą dawkę szczepionki.

#### **Profil bezpieczeństwa szczepionek 13vPnC+P80 vs 13vPnC-P80**



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**Tabela 5. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki 13vPnC+P80 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki prototypowej 13vPnC-P80 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane; okres obserwacji 4 dni [n (%)] [137].**

Działanie niepożądane		Grupa badana 13vPnC+P80 [n/N (%)]	Grupa kontrolna 13vPnC-P80 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Tkwliwość w miejscu iniekcji	1. dawka	66/ 238 (27,7)	78/ 237 (32,9)	>0,05	0,84 [0,64; 1,11]	-
	2. dawka	61/ 228 (26,8)	75/ 229 (32,8)	>0,05	0,82 [0,61; 1,08]	-
	3. dawka	52/ 210 (24,8)	50/ 216 (23,1)	>0,05	1,07 [0,76; 1,50]	-
	4. dawka	75/ 178 (42,1)	81/ 188 (43,1)	>0,05	0,98 [0,77; 1,24]	-
Obrzęk w miejscu iniekcji	1. dawka	54/ 236 (22,9)	73/ 239 (30,5)	>0,05	0,75 [0,55; 1,01]	-
	2. dawka	57/ 228 (25,0)	83/ 228 (36,4)	<0,05	<b>0,69 [0,52; 0,91]</b>	<b>9 [6; 35]</b>
	3. dawka	77/ 210 (36,7)	86/ 225 (38,2)	>0,05	0,96 [0,75; 1,22]	-
	4. dawka	52/ 174 (29,9)	63/ 181 (34,8)	>0,05	0,86 [0,63; 1,16]	-
Zaczerwienie w miejscu iniekcji	1. dawka	71/ 238 (29,8)	94/ 238 (39,5)	<0,05	<b>0,76 [0,59; 0,97]</b>	<b>11 [6; 91]</b>
	2. dawka	90/ 232 (38,8)	112/ 231 (48,5)	<0,05	<b>0,80 [0,65; 0,99]</b>	<b>11 [6; 155]</b>
	3. dawka	101/ 216 (46,8)	113/ 226 (50,0)	>0,05	0,94 [0,77; 1,13]	-
	4. dawka	75/ 178 (42,1)	104/ 200 (52,0)	>0,05	0,81 [0,65; 1,00]	-
Senność	1. dawka	112/ 242 (46,3)	127/ 242 (52,5)	>0,05	0,88 [0,73; 1,06]	-
	2. dawka	83/ 231 (35,9)	90/ 229 (39,3)	>0,05	0,91 [0,72; 1,16]	-
	3. dawka	54/ 209 (25,8)	61/ 221 (27,6)	>0,05	0,94 [0,68; 1,28]	-
	4. dawka	33/ 174 (19,0)	56/ 182 (30,8)	<0,05	<b>0,62 [0,42; 0,89]</b>	<b>9 [5; 36]</b>
Gorączka ≥38°C	1. dawka	34/ 236 (14,4)*	39/ 235 (16,6)*	>0,05	0,87 [0,57; 1,32]	-
	2. dawka	43/ 224 (19,2)*	40/ 229 (17,5)*	>0,05	1,10 [0,75; 1,62]	-
	3. dawka	43/ 208 (20,7)*	47/ 218 (21,5)*	>0,05	0,96 [0,66; 1,38]	-
	4. dawka	43/ 170 (25,4)*	34/ 172 (19,8)*	>0,05	1,28 [0,86; 1,90]	-
Drażliwość	1. dawka	132/ 240 (55,0)	132/ 239 (55,2)	>0,05	1,00 [0,85; 1,17]	-
	2. dawka	120/ 232 (51,7)	125/ 232 (53,9)	>0,05	0,96 [0,81; 1,14]	-
	3. dawka	98/ 215 (45,6)	113/ 226 (50,0)	>0,05	0,91 [0,75; 1,11]	-
	4. dawka	91/ 184 (49,5)	111/ 198 (56,1)	>0,05	0,88 [0,73; 1,07]	-
Utrata apetytu	1. dawka	51/ 237 (21,5)	53/ 237 (22,4)	>0,05	0,96 [0,69; 1,35]	-
	2. dawka	36/ 221 (16,3)	54/ 224 (24,1)	<0,05	<b>0,68 [0,46; 0,98]</b>	<b>13 [7; 287]</b>
	3. dawka	45/ 210 (21,4)	46/ 222 (20,7)	>0,05	1,03 [0,72; 1,49]	-
	4. dawka	45/ 172 (26,2)	53/ 183 (29,0)	>0,05	0,90 [0,64; 1,26]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

W badaniu referencyjnym [137]-[138] wykazano, że **zastosowanie w grupie badanej szczepionki 13vPnC+P80, w porównaniu do podania w grupie kontrolnej szczepionki prototypowej 13vPnC-P80, w schemacie trzech dawek (szczepienie pierwotne) do 4. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 12. miesiącu życia istotnie statystycznie (p<0,05) zmniejszyło ryzyko wystąpienia:**

- obrzęku w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki,
- zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki i po 2. dawce szczepionki,
- senności po 4. dawce szczepionki,
- utraty apetytu po 2. dawce szczepionki [137].

Obliczono, że zastosowanie szczepionki 13vPnC+P80 zawierającej polisorbát 80, zamiast szczepionki

4.3. Porównanie szczepionki 13-walentnej (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) z prototypową szczepionką 13-walentną

4.4. Dodatkowe analizy dotyczące szczepionki PCV13

---

prototypowej 13vPnC-P80 niezawierającej polisorbatu 80, spowoduje, że u 1 dziecka na:

- 9 dzieci nie wystąpi obrzęk w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki,
- 11 dzieci nie wystąpi zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 1. i po 2. dawce szczepionki,
- 9 dzieci nie wystąpi senność po 4. dawce szczepionki,
- 13 dzieci nie wystąpi utrata apetytu po 2. dawce szczepionki,

w okresie 4 dni po obserwacji po szczepieniu.

W przypadku pozostałych analizowanych w badaniu [137]-[138] działań niepożądanych nie wykazano istotnych statystycznie ( $p>0,05$ ) różnic pomiędzy porównywanymi grupami, w których podano szczepionkę 13vPnC+P80 zawierającą polisorbat 80 lub szczepionkę prototypową 13vPnC-P80 niezawierającą polisorbatu 80 [137].

**Podsumowując**, zastosowanie szczepionki 13vPnC+P80 zawierającej polisorbat 80, zamiast szczepionki prototypowej 13vPnC-P80 niezawierającej polisorbatu 80, istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia działań niepożądanych po zaszczepieniu (obrzęk lub zaczerwienienie w miejscu iniekcji lub utrata apetytu po 2. dawce szczepionki, zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki, senność po 4. dawce szczepionki) [137]-[138].

**Zarejestrowana szczepionka 13vPnC+P80 zawierająca polisorbat 80 jest równie immunogenna i bezpieczna, jak szczepionka prototypowa, testowana w badaniach klinicznych.**

#### **4.4. Dodatkowe analizy dotyczące szczepionki PCV13**

Przeprowadzono również randomizowane, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe badanie kliniczne [139]-[140] (charakterystyka badania znajduje się w rozdziale 16.2.), w którym porównywano immunogenność i profil bezpieczeństwa dwóch serii szczepionki PCV13 - serii produkowanej na niewielką skalę z serią produkowaną komercyjnie w schemacie szczepień 3+1 (szczepienia w 2., 3., 4. i 12. miesiącu życia). Badanie wykazało, że **szczepionka produkowana komercyjnie jest nie-gorsza od serii szczepionki stosowanej w badaniach klinicznych i jest równie dobrze tolerowana** [139].

## **5. Analiza kliniczna szczepionek przeciw pneumokokowych w populacji ogólnej**

### **5.1. Prototypowa szczepionka 11-walentna (11-PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

### **niezawierającej antygenów pneumokokowych lub placebo**

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom wykonywanych w trzech dawkach (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia, w porównaniu do braku szczepienia przeciw pneumokokowego, włączono wyniki czterech wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych [1]-[7], [8], [9], [10]-[12].

Analizowano następujące schematy immunoprofilaktyczne:

- stosowanie szczepionki 11-PHiD-CV - szczepionka 11-walentna, skoniugowana, przeciw pneumokokom,
- stosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych lub placebo.

W zidentyfikowanych 4 randomizowanych badaniach klinicznych stosowano szczepionkę 11-PHiD-CV przeciwko pneumokokom w dwóch różnych schematach:

- schemat 3+0 (szczepienie pierwotne) – szczepionka 11-PHiD-CV podawana w:
  - 6., 10. i 14. tygodniu życia vs placebo [1]-[7],
  - 6., 10. i 14. tygodniu życia vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych [8],
- schemat 3+1 (szczepienie pierwotne i dawka uzupełniająca) – szczepionka podawana w:
  - 3., 4., 5. i 11. miesiącu życia [10]-[12] vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych,
  - 2., 4., 6. i 12.-15. miesiącu życia [9] vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, ponieważ jednak w grupie kontrolnej jako dawkę uzupełniającą zastosowano szczepionkę 11-PHiD-CV, a w jednej z dwóch grup badanych jako dawkę uzupełniającą zastosowano szczepionkę polisacharydową PPV23, w niniejszym opracowaniu uwzględniono jedynie 3 pierwsze dawki szczepionki (szczepienie pierwotne).

Ze względu na różnice w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych oraz sposobu przedstawienia wyników nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników badań klinicznych [1]-[7], [8], [9], [10]-[12] (patrz Materiały dodatkowe rozdział 16.4).

W badaniu klinicznym [1]-[7] wyniki dotyczące skuteczności klinicznej/ immunogenności podano dla populacji PP (ang. *Per Protocol*) zdefiniowanej jako populacja dzieci, które otrzymały 3 dawki szczepionki w odstępie co najmniej 21 dni, a okres obserwacji rozpoczął się co najmniej 14 dni po podaniu 3 dawki szczepionki i trwał do końca ich udziału w badaniu. Natomiast, populację ITT (ang. *Intention-To-Treat*) zdefiniowano jako populację dzieci, które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki i były obserwowane od momentu przyjęcia pierwszej dawki szczepionki do końca ich udziału w badaniu. Koniec udziału w badaniu miał miejsce po ukończeniu 24 miesięcy życia lub

rezygnacji z dalszego udziału lub zgonu lub zakończenia badania 31 grudnia 2004 roku [1]. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP (nie podano definicji). Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła około 4 lat [1].

W badaniu klinicznym [9] wyniki dotyczące immunogenności oraz profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP (brak definicji). Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła około 1 miesiąca po ostatnim szczepieniu [9].

W badaniu klinicznym [10]-[12] wyniki dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP (ang. *Per Protocol*) zdefiniowanej jako populacja dzieci, które obserwowano w okresie 2 tygodni od podania pierwszej dawki szczepionki do wystąpienia pierwszego epizodu zapalenia ucha środkowego (główny punkt końcowy) lub do osiągnięcia 24-27 miesięcy życia oraz populacji ITT (ang. *Intention-To-Treat*), którą zdefiniowano jako populację dzieci, które obserwowano od czasu podania pierwszej dawki szczepionki do osiągnięcia 24-27 miesięcy życia. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła około 2 lat (do ukończenia przez dzieci 24-27 miesięcy życia) [10].

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji (technologii wnioskowanej i opcjonalnej) oraz kryteriami włączenia i wykluczenia z badania znajduje się w rozdziale 16.2. niniejszego opracowania.

#### **5.1.1. Szczepionka 11-PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych lub placebo w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej**

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom wykonywanych w trzech dawkach (szczepienie pierwotne) do 14. tygodnia życia, w porównaniu do braku szczepienia przeciw pneumokokowemu, włączono wyniki dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych [1]-[7], [8].

W randomizowanym badaniu klinicznym [1]-[7] analizowano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej/ immunogenności:

- ryzyko wystąpienia zapalenia płuc,
  - ryzyko nosicielstwa pneumokoków,
  - odsetek dzieci, który osiągnął minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał anty-6A i anty-19A mierzone w teście ELISA,
- oraz profil bezpieczeństwa.

W publikacji [6] przedstawiono jedynie dane dotyczące procedur stosowanych w trakcie badań

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

radiologicznych i jakości uzyskanych zdjęć w badaniu klinicznym [1]-[7]. Natomiast, w publikacji [7] przedstawiono ocenę uzyskanych wyników badania oraz samego badania.

W randomizowanym badaniu klinicznym [8] analizowano dane z zakresu:

- immunogenności - odsetek dzieci, który osiągnął minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał mierzone w teście ELISA,
- profilu bezpieczeństwa – ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych.

### 5.1.1.1. Szczepionka 11-PHiD-CV w porównaniu do placebo

#### 5.1.1.1.1. Skuteczność kliniczna/ immunogenność szczepionki 11-PHiD-CV w porównaniu do placebo

#### Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego [1]-[7] opisane w referencji [1].

**Tabela 6. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki 11-PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do placebo (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których zdiagnozowano zapalenie płuc [1].**

Analizowany parametr kliniczny	Analiza	Grupa badana 11-PHiD-CV [n/N (wskaźnik/ 100 000)]	Grupa kontrolna Placebo [n/N (wskaźnik/ 100 000)]	VE (%) <sup>^</sup> [95% CI]*	Wartość p*	Przypadki choroby, którym zapobiegnięto/ 100 000*
Zapalenie płuc potwierdzone radiologicznie	ITT	119/ 6 013 (1 158)	141/ 6 018 (1 377)	16,0 [-7,3; 34,2]	0,16	219
	PP	93/ 6 013 (1 040)	120/ 6 018 (1 349)	22,9 [-1,1; 41,2]	0,06	309
Zapalenie płuc 3.-11. miesiąc życia	ITT	74/ 6 013 (1 465)	92/ 6 018 (1 826)	19,8 [-8,8; 40,8]	0,15	361
	PP	47/ 6 013 (1 264)	71/ 6 018 (1 917)	<b>34,0 [4,8; 54,3]</b>	<b>0,02</b>	<b>653</b>
Zapalenie płuc 12.-23. miesiąc życia	ITT	50/ 6 013 (956)	52/ 6 018 (1 001)	4,4 [-40,5; 35,0]	0,81	45
	PP	50/ 6 013 (957)	51/ 6 018 (982)	2,7 [-43,5; 34,0]	0,88	25
Zapalenie płuc	ITT	1 093/ 6 013 (10 632)	1 080/ 6 018 (10 550)	-0,8 [-9,6; 7,4]	0,85	-82
	PP	934/ 6 013 (10 448)	930/ 6 018 (10 454)	0,1 [-9,4; 8,7]	0,99	6
Zapalenie płuc -hospitalizacja	ITT	633/ 6 013 (6 158)	612/ 6 018 (5 979)	-3,0 [-15,1; 7,8]	0,60	-179
	PP	517/ 6 013 (5 783)	534/ 6 018 (6 003)	3,7 [-8,7; 14,6]	0,54	220
Zapalenie płuc - brak hospitalizacji	ITT	611/ 6 013 (5 944)	613/ 6 018 (5 988)	0,7 [-11,0; 11,3]	0,89	44
	PP	534/ 6 013 (5 974)	512/ 6 018 (5 755)	-3,8 [-17,2; 8,1]	0,54	-219
Zapalenie płuc -umiarkowane	ITT	762/ 6 013 (7 413)	767/ 6 018 (7 493)	1,1 [-9,4; 10,5]	0,83	80
	PP	680/ 6 013 (7 607)	657/ 6 018 (7 385)	-3,0 [-14,7; 7,5]	0,58	-222
Zapalenie płuc - ciężkie	ITT	397/ 6 013 (3 862)	383/ 6 018 (3 742)	-3,2 [-18,8; 10,3]	0,65	-120
	PP	300/ 6 013 (3 356)	326/ 6 018 (3 664)	8,4 [-7,1; 21,7]	0,27	308
Zapalenie płuc - bardzo ciężkie	ITT	91/ 6 013 (885)	75/ 6 018 (733)	-21,0 [-64,0; 11,0]	0,22	-152
	PP	74/ 6 013 (828)	58/ 6 018 (652)	-27,0 [-79,0; 10,0]	0,17	-176

\* wartości podane w publikacji [1]. <sup>^</sup> VE (ang. *vaccine efficacy*) – skuteczność szczepionki obliczano w następujący sposób:  $100(1-RR)$ , gdzie RR (ang. *Rate Ratio*) to stosunek grupy badanej (11-PHiD-CV) do grupy kontrolnej (placebo).

W badaniu referencyjnym [1]-[7] wykazano, że **zastosowanie w grupie badanej szczepionki 11-**

**PHiD-CV, w porównaniu do placebo w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko wystąpienia zapalenia płuc u dzieci w wieku 3-11 miesięcy życia (analiza PP,  $p=0,02$ ) [1].**

Zastosowanie w grupie badanej szczepionki 11-PHiD-CV, w porównaniu do placebo w grupie kontrolnej, **nie wpływało istotnie statystycznie** na ryzyko wystąpienia:

- potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc (analiza ITT, analiza PP, w każdym przypadku  $p>0,05$ ),
- zapalenia płuc w wieku 3-11 miesięcy życia (analiza ITT,  $p>0,05$ ) oraz w wieku 12-23 miesięcy życia (analiza ITT, analiza PP, w każdym przypadku  $p>0,05$ ),
- potwierdzonego klinicznie zapalenia płuc (analiza ITT, analiza PP, w każdym przypadku  $p>0,05$ ),
- zapalenia płuc wymagającego lub nie hospitalizacji (analiza ITT, analiza PP, w każdym przypadku  $p>0,05$ ),
- zapalenia płuc o różnym nasileniu (analiza ITT, analiza PP, w każdym przypadku  $p>0,05$ ) [1].

#### **Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6A i anty-19A**

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego [1]-[7] opisane w referencji [3].

**Tabela 7. Analiza immunogenności szczepionki 11-PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do placebo (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu: 6A. i 19A.) (analiza PP) [3].**

Analizowane przeciwciało	Grupa badana 11-PHiD-CV [n*/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo [n*/N (%)]	RB [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Anty-6A	43/ 110 (39)	30/ 111 (27)	1,45 [0,99; 2,13]	$>0,05$	-
Anty-19A	83/ 110 (75)	64/ 111 (58)	1,31 [1,08; 1,60]	$<0,05$	6 [4; 19]

\* obliczone przez autorów analizy.

W badaniu referencyjnym [1]-[7] wykazano, że **porównywalny** ( $p>0,05$ ) odsetek dzieci osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6A w grupie badanej zaszczepionej szczepionką 11-PHiD-CV, w porównaniu do grupy kontrolnej, która otrzymała placebo [3].

**Zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV w grupie badanej istotnie statystycznie zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-19A ( $p<0,05$ ) w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej.** Obliczono, że zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV, zamiast placebo, u 6 dzieci umożliwi 1 z nich osiągnięcie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał anty-19A w okresie 4-6 tygodni obserwacji po podaniu 3. dawki szczepionki [3].

#### **Ryzyko wykrycia serotypów pneumokoków po szczepieniu**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego [1]-[7] opisane w referencji [4]. W wieku 6 tygodni (przed pierwszym szczepieniem) najczęstszymi serotypami pneumokoków zidentyfikowanymi u dzieci były serotypy: 6B., 19F., 23F. Analizę nosicielstwa pneumokoków przeprowadzono ponownie w wieku 18 tygodni i 9 miesięcy życia, po otrzymaniu 3 dawek szczepionki lub placebo zależnie od analizowanej grupy [4].

**Tabela 8. Analiza wpływu szczepionki 11-PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do placebo (3 dawki) na nosicielstwo pneumokoków – liczba i odsetek dzieci, u których wykryto serotypy pneumokoków [4].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana 11-PHiD-CV [n/N (%)*]	Grupa kontrolna Placebo [n/N (%)*]	RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT/NNH [95% CI]*
Dzieci w wieku 18 tygodni					
Serotypy jakichkolwiek pneumokoków	152/ 532 (28,6)	142/ 527 (26,9)	1,06 [0,87; 1,29]	>0,05	-
Serotypy pneumokoków zawarte w szczepionce 11-PHiD-CV	43/ 532 (8,1)	42/ 527 (8,0)	1,01 [0,68; 1,52]	>0,05	-
Serotyp 6B.	10/ 532 (1,9)	12/ 527 (2,3)	0,83 [0,37; 1,85]	>0,05	-
Serotyp 19F.	13/ 532 (2,4)	17/ 527 (3,2)	0,76 [0,38; 1,52]	>0,05	-
Serotyp 23F.	10/ 532 (1,9)	4/ 527 (0,8)	2,48 [0,83; 7,43]	>0,05	-
Dzieci w wieku 9 miesięcy					
Serotypy jakichkolwiek pneumokoków	149/ 525 (28,4)	142/ 523 (27,2)	1,05 [0,86; 1,27]	>0,05	-
Serotypy pneumokoków zawarte w szczepionce 11-PHiD-CV	42/ 525 (8,0)	43/ 523 (8,2)	0,97 [0,65; 1,46]	>0,05	-
Serotyp 6B.	10/ 525 (1,9)	12/ 523 (2,3)	0,83 [0,37; 1,86]	>0,05	-
Serotyp 19F.	14/ 525 (2,7)	18/ 523 (3,4)	0,77 [0,39; 1,52]	>0,05	-
Serotyp 23F.	9/ 525 (1,7)	4/ 523 (0,8)	2,24 [0,74; 6,83]	>0,05	-

\* obliczone przez autorów analizy.

W badaniu referencyjnym [1]-[7] wykazano, że zastosowanie w grupie badanej szczepionki 11-PHiD-CV, w porównaniu do placebo w grupie kontrolnej, **nie wpływało istotnie statystycznie** ( $p > 0,05$ ) na ryzyko nosicielstwa:

- serotypów jakichkolwiek pneumokoków,
- serotypów pneumokoków zawartych w szczepionce 11-PHiD-CV,
- serotypów 6B., 19F., 23F (najczęściej występujących serotypów u dzieci przed podaniem pierwszej dawki szczepionki),

w grupie dzieci w wieku 18 tygodni życia oraz w wieku 9 miesięcy [4].

#### 5.1.1.1.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki 11-PHiD-CV w porównaniu do placebo

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego [1]-[7] opisane w referencjach [1] i [5].

**Tabela 9. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki 11-PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do placebo (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło określone działanie niepożądane w ciągu 7 dni od szczepienia w ocenie rodziców/opiekunów.**

Analizowany parametr kliniczny	Ref.	Grupa badana 11-PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo [n/N (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
--------------------------------	------	-----------------------------------	-----------------------------------	----------------------	------------	---------------

5.1. Prototypowa szczepionka 11-walentna (11-PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych lub placebo

Analizowany parametr kliniczny		Ref.	Grupa badana 11-PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna Placebo [n/N (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*	
Co najmniej 1 ciężkie działanie niepożądane		[1]	1 624/ 6 097 (27)	1 596/ 6 094 (26)	1,02 [0,96; 1,08]	>0,05	-	
Zgony (ogółem)			30/ 6 097 (0,5*)	34/ 6 094 (0,6*)	0,88 [0,54; 1,43]	>0,05	-	
Zgony z powodu zapalenia płuc			7/ 6 097 (0,1*)	9/ 6 094 (0,1*)	0,78 [0,30; 2,01]	>0,05	-	
<b>Miejscowe działania niepożądane</b>								
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	1. dawka	[5]	18*/ 125 (14,40)	15*/ 127 (11,81)	1,22 [0,65; 2,29]	>0,05	-	
	2. dawka		13*/ 125 (10,40)	10*/ 127 (7,94)	1,32 [0,61; 2,85]	>0,05	-	
	3. dawka		17*/ 125 (13,60)	4*/ 127 (3,25)	<b>4,32 [1,58; 12,00]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>10 [6; 26]</b>	
Obrzęk w miejscu iniekcji	1. dawka		10*/ 125 (8,00)	5*/ 127 (3,94)	2,03 [0,75; 5,56]	>0,05	-	
	2. dawka		4*/ 125 (3,20)	3*/ 127 (2,38)	1,35 [0,35; 5,32]	>0,05	-	
	3. dawka		0*/ 125 (0,00)	2*/ 127 (1,63)	Peto OR=0,14 [0,01; 2,19]	>0,05	-	
Stwardnienie w miejscu iniekcji	1. dawka		17*/ 125 (13,60)	11*/ 127 (8,66)	1,57 [0,78; 3,18]	>0,05	-	
	2. dawka		11*/ 125 (8,80)	9*/ 127 (7,14)	1,24 [0,55; 2,83]	>0,05	-	
	3. dawka		4*/ 125 (3,20)	6*/ 127 (4,88)	0,68 [0,21; 2,18]	>0,05	-	
Ból w miejscu iniekcji	1. dawka		68*/ 125 (54,40)	60*/ 127 (47,24)	1,15 [0,90; 1,47]	>0,05	-	
	2. dawka		41*/ 125 (32,80)	30*/ 127 (23,81)	1,39 [0,93; 2,08]	>0,05	-	
	3. dawka		25*/ 125 (20,00)	23*/ 127 (17,89)	1,10 [0,67; 1,83]	>0,05	-	
<b>Ogólne działania niepożądane</b>								
Gorączka	1. dawka		28*/ 125 (22,40)	25*/ 127 (19,69)	1,14 [0,71; 1,83]	>0,05	-	
	2. dawka		18*/ 125 (14,40)	23*/ 127 (18,25)	0,80 [0,45; 1,39]	>0,05	-	
	3. dawka		30*/ 125 (24,00)	18*/ 127 (13,82)	<b>1,69 [1,01; 2,87]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>11 [6; 888]</b>	
Wymioty	1. dawka		10*/ 125 (8,00)	15*/ 127 (11,81)	0,68 [0,32; 1,42]	>0,05	-	
	2. dawka		6*/ 125 (4,80)	7*/ 127 (5,56)	0,87 [0,31; 2,41]	>0,05	-	
	3. dawka		3*/ 125 (2,40)	3*/ 127 (2,44)	1,02 [0,24; 4,33]	>0,05	-	
Biegunka	1. dawka		9*/ 125 (7,20)	14*/ 127 (11,02)	0,65 [0,30; 1,42]	>0,05	-	
	2. dawka		5*/ 125 (4,00)	8*/ 127 (6,35)	0,64 [0,22; 1,79]	>0,05	-	
	3. dawka	7*/ 125 (5,60)	6*/ 127 (4,88)	1,19 [0,43; 3,28]	>0,05	-		
Płacz	1. dawka	67*/ 125 (53,60)	61*/ 127 (48,03)	1,12 [0,87; 1,43]	>0,05	-		
	2. dawka	30*/ 125 (24,00)	30*/ 127 (23,81)	1,02 [0,65; 1,58]	>0,05	-		
	3. dawka	17*/ 125 (13,60)	19*/ 127 (14,63)	0,91 [0,50; 1,65]	>0,05	-		
Drażliwość	1. dawka	60*/ 125 (48,00)	59*/ 127 (46,46)	1,03 [0,80; 1,65]	>0,05	-		
	2. dawka	30*/ 125 (24,00)	32*/ 127 (25,40)	0,95 [0,62; 1,46]	>0,05	-		
	3. dawka	17*/ 125 (13,60)	18*/ 127 (13,82)	0,96 [0,52; 1,76]	>0,05	-		
Ospalność	1. dawka	22*/ 125 (17,60)	21*/ 127 (16,54)	1,06 [0,62; 1,82]	>0,05	-		
	2. dawka	9*/ 125 (7,20)	10*/ 127 (7,94)	0,91 [0,39; 2,12]	>0,05	-		
	3. dawka	7*/ 125 (5,60)	4*/ 127 (3,25)	1,78 [0,57; 5,58]	>0,05	-		
Utrata apetytu	1. dawka	15*/ 125 (12,00)	6*/ 127 (4,72)	<b>2,54 [1,06; 6,18]</b>	<b>&lt;0,05</b>	<b>14 [7; 214]</b>		
	2. dawka	6*/ 125 (4,80)	8*/ 127 (6,35)	0,76 [0,28; 2,04]	>0,05	-		
	3. dawka	5*/ 125 (4,00)	2*/ 127 (1,63)	2,54 [0,58; 11,21]	>0,05	-		
Bezsenność	1. dawka	18*/ 125 (14,40)	28*/ 127 (22,05)	0,65 [0,38; 1,11]	>0,50	-		
	2. dawka	12*/ 125 (9,60)	12*/ 127 (9,52)	1,02 [0,48; 2,14]	>0,50	-		
	3. dawka	8*/ 125 (6,40)	7*/ 127 (5,69)	1,16 [0,45; 3,00]	>0,50	-		

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

W badaniu referencyjnym [1]-[7] wykazano, że **zastosowanie w grupie badanej szczepionki 11-**



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**PHiD-CV, w porównaniu do placebo w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) zwiększało ryzyko wystąpienia:**

- zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki,
- gorączki po 3. dawce szczepionki,
- utraty apetytu po 1. dawce szczepionki,

w okresie 7 dni obserwacji [5]. Obliczono, że zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV, zamiast placebo, spowoduje, że u 1 dziecka na:

- 10 dzieci wystąpi zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki,
- 11 dzieci wystąpi gorączka po 3. dawce szczepionki,
- 14 dzieci wystąpi utrata apetytu po 1. dawce szczepionki,

w okresie 7 dni obserwacji od ostatniego szczepienia.

Ponadto, szczepionka 11-PHiD-CV zastosowana w grupie badanej **nie wpływała istotnie statystycznie** ( $p > 0,05$ ) na ryzyko wystąpienia:

- co najmniej 1 ciężkiego działania niepożądanego,
- zgonu (ogółem),
- zgonu z powodu zapalenia płuc,
- zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 1. i 2. dawce szczepionki,
- gorączki w miejscu iniekcji po 1. i 2. dawce szczepionki,
- utraty apetytu po 2. i 3. dawce szczepionki,
- obrzęku w miejscu iniekcji, stwardnienia w miejscu iniekcji, bólu w miejscu iniekcji, wymiotów, biegunki, płaczu, drażliwości, ospałości, bezsenności, po 1., 2. i 3. dawce szczepionki,

w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej [5].

**5.1.1.2. Szczepionka 11-PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych**

**5.1.1.2.1. Immunogenność szczepionki 11-PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych**

**Minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał**

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego [8].

**Tabela 10. Analiza immunogenności szczepionki 11-PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków (zastosowanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B: 3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) w wieku 7 miesięcy życia [8].**

5.1. Prototypowa szczepionka 11-walentna (11-PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych lub placebo

Analizowane przeciwciało	Grupa badana 11-PHiD-CV [n*/N (%)]	Grupa kontrolna [n*/N (%)]	RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Anty-1	51/ 51 (100)	2/ 52 (4)	21,00 [7,63; 96,34]	<0,05	2 [2; 2]
Anty-3	51/ 51 (100)	4/ 52 (8)	11,66 [5,45; 32,67]	<0,05	2 [2; 2]
Anty-4	51/ 51 (100)	0/52 (0)	Peto OR=52,54 [24,36; 113,33]	<0,05	1 [1; 2]
Anty-5	49/ 51 (96)	6/ 52 (12)	8,33 [4,17; 17,83]	<0,05	2 [2; 2]
Anty-6B	46/ 51 (90)	0/ 52 (0)	Peto OR=37,12 [17,13; 80,42]	<0,05	2 [2; 2]
Anty-7F	50/ 51 (98)	2/ 52 (4)	25,49 [7,55; 92,43]	<0,05	2 [2; 2]
Anty-9V	50/ 51 (98)	4/ 52 (8)	12,75 [5,39; 32,36]	<0,05	2 [2; 2]
Anty-14	51/ 51 (100)	5/ 52 (10)	9,54 [4,80; 23,71]	<0,05	2 [2; 2]
Anty-18C	50/ 51 (98)	0/ 52 (0)	Peto OR=52,54 [24,36; 113,33]	<0,05	2 [2; 2]
Anty-19F	51/ 51 (100)	6/ 52 (12)	8,08 [4,31; 18,36]	<0,05	2 [2; 2]
Anty-23F	48/ 51 (94)	1/ 52 (2)	48,94 [9,29; 276,92]	<0,05	2 [2; 2]

\* obliczone przez autorów analizy.

W badaniu referencyjnym [8] wykazano, że **zastosowanie w grupie badanej szczepionki 11-PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków (szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B) w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał** (przeciw serotypom: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) w okresie obserwacji 1 miesiąca po ostatniej 3. dawce szczepionki ( $p < 0,05$ ). Przeprowadzone obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków, umożliwi osiągnięcie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał skierowanych przeciw:

- serotypowi 4. u każdego dziecka,
- serotypom: 1., 3., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., u 1 dziecka na 2 dzieci,

w okresie obserwacji 1 miesiąca po ostatniej 3. dawce szczepionki.

#### 5.1.1.2.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki 11-PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego [8].

**Tabela 11. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki 11-PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B: 3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło działanie niepożądane w ciągu 8 dni od szczepienia [8].**

Działania niepożądane	Grupa badana 11-PHiD-CV [n*/N (%)]	Grupa kontrolna [n*/N (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*	
<b>Miejscowe działania niepożądane</b>						
Ból w miejscu iniekcji	1. dawka	16/ 51 (31,4)	5/ 52 (9,6)	3,26 [1,36; 8,12]	<0,05	5 [3; 16]
	2. dawka	15/ 51 (29,4)	2/ 52 (3,8)	7,65 [2,11; 29,16]	<0,05	4 [3; 9]

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Działania niepożądane		Grupa badana 11-PHiD-CV [n*/N (%)]	Grupa kontrolna [n*/N (%)]	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNH [95% CI]*
	3. dawka	14/ 51 (27,5)	2/ 52 (3,9)	7,14 [1,95; 27,35]	<0,05	5 [3; 10]
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	1. dawka	13/ 51 (25,5)	16/ 52 (30,8)	0,83 [0,45; 1,53]	>0,05	-
	2. dawka	19/ 51 (37,3)	13/ 52 (25,0)	1,49 [0,84; 2,70]	>0,05	-
	3. dawka	25/ 51 (49,0)	14/ 52 (27,7)	1,82 [1,09; 3,12]	<0,05	5 [3; 31]
Obrzęk w miejscu iniekcji	1. dawka	8/ 51 (15,7)	3/ 52 (5,8)	2,72 [0,83; 9,09]	>0,05	-
	2. dawka	9/ 51 (17,6)	4/ 52 (7,7)	2,29 [0,80; 6,71]	>0,05	-
	3. dawka	8/ 51 (15,7)	5/ 52 (9,8)	1,63 [0,60; 4,49]	>0,05	-
<b>Ogólne działania niepożądane</b>						
Ospałość	1. dawka	39/ 51 (76,5)	26/ 52 (50,0)	1,53 [1,13; 2,13]	<0,05	4 [3; 13]
	2. dawka	20/ 51 (39,2)	17/ 52 (32,7)	1,20 [0,72; 2,02]	>0,05	-
	3. dawka	22/ 51 (43,1)	12/ 52 (23,5)	1,87 [1,06; 3,39]	<0,05	5 [3; 55]
Drażliwość	1. dawka	40/ 51 (78,4)	31/ 52 (59,6)	1,32 [1,01; 1,75]	<0,05	6 [3; 116]
	2. dawka	33/ 51 (64,7)	26/ 52 (50,0)	1,29 [0,93; 1,84]	>0,05	-
	3. dawka	32/ 51 (62,7)	21/ 52 (41,2)	1,55 [1,06; 2,33]	<0,05	5 [3; 34]
Utrata apetytu	1. dawka	20/ 51 (39,2)	11/ 52 (21,2)	1,85 [1,01; 3,48]	<0,05	6 [3; 383]
	2. dawka	19/ 51 (37,3)	7/ 52 (13,5)	2,77 [1,32; 6,00]	<0,05	5 [3; 14]
	3. dawka	19/ 51 (37,3)	17/ 52 (33,3)	1,14 [0,67; 1,93]	>0,05	-
Gorączka ≥38°C	1. dawka	17/ 51 (33,3)	7/ 52 (13,5)	2,48 [1,16; 5,44]	<0,05	6 [3; 28]
	2. dawka	14/ 51 (27,5)	5/ 52 (9,6)	2,85 [1,17; 7,22]	<0,05	6 [4; 35]
	3. dawka	25/ 51 (49,0)	14/ 52 (27,5)	1,82 [1,09; 3,12]	<0,05	5 [3; 31]

\* obliczone przez autorów analizy.

**Zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV w grupie badanej, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków (szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B) podawanej w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) zwiększało ryzyko wystąpienia:**

- bólu w miejscu iniekcji po 1., 2., 3. dawce szczepionki,
- zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki,
- ospałości po 1., 3. dawce szczepionki,
- drażliwości po 1., 3. dawce szczepionki,
- utraty apetytu po 1., 2. dawce szczepionki,
- gorączki po 1., 2., 3. dawce szczepionki,

w okresie 8 dni obserwacji [8]. Obliczono, że zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków, spowoduje, że u 1 dziecka wśród:

- 5 dzieci wystąpi ból w miejscu iniekcji po 1. i 3. dawce szczepionki,
- 4 dzieci wystąpi ból w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki,
- 5 dzieci wystąpi zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki,
- 4 dzieci wystąpi ospałość po 1. dawce szczepionki,
- 5 dzieci wystąpi ospałość po 3. dawce szczepionki,
- 6 dzieci wystąpi drażliwość po 1. dawce szczepionki,

5.1. Prototypowa szczepionka 11-walentna (11-PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych lub placebo

---

- 5 dzieci wystąpi drażliwość po 3. dawce szczepionki,
  - 6 dzieci wystąpi utrata apetytu po 1. dawce szczepionki,
  - 5 dzieci wystąpi utrata apetytu po 2. dawce szczepionki,
  - 6 dzieci wystąpi gorączka po 1., 2. dawce szczepionki,
  - 5 dzieci wystąpi gorączka po 3. dawce szczepionki,
- w okresie 8 dni obserwacji.

W badaniu referencyjnym [8] wykazano również, że zastosowanie w grupie badanej szczepionki 11-PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków w grupie kontrolnej, **nie wpływało istotnie statystycznie** ( $p > 0,05$ ) na ryzyko wystąpienia:

- zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 1. i 2. dawce szczepionki,
  - obrzęku w miejscu iniekcji po 1., 2., 3. dawce szczepionki,
  - ospałości po 2. dawce szczepionki,
  - drażliwości po 2. dawce szczepionki,
  - utraty apetytu po 3. dawce szczepionki,
- w okresie 8 dni obserwacji.

#### **5.1.2. Szczepionka 11-PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej**

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom z zastosowaniem szczepionki 11-PHiD-CV w trzech dawkach (szczepienie pierwotne) do 5.-6. miesiąca życia oraz dawki uzupełniającej w wieku 11.-15. miesiąca życia, w porównaniu do braku szczepienia przeciw pneumokokowemu, włączono wyniki dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych [9], [10]-[12].

W randomizowanym badaniu klinicznym [9] analizowano następujące punkty końcowe z zakresu immunogenności:

- odsetek dzieci, który osiągnął minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał mierzone w teście ELISA,
- odsetek dzieci, który osiągnął aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie  $\geq 8$  mierzoną w teście OPA.

W randomizowanym badaniu klinicznym [10]-[12] analizowano następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- liczba epizodów ostrego zapalenia ucha środkowego,
- liczba epizodów klinicznych związanych z zapaleniem ucha środkowego,
- ryzyko zidentyfikowania u dziecka serotypu pneumokokowego, który występował w szczepionce,
- ryzyko zidentyfikowania u dziecka serotypu pneumokokowego, który nie występował w

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

szczepionce,

oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego, bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji).

### 5.1.2.1. Skuteczność kliniczna szczepionki 11-PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych

#### Ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego [10]-[12] opisane w referencji [10].

**Tabela 12. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki 11-PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A: 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło zapalenie ucha środkowego [10].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana 11-PHiD-CV [n/N (%)]*	Grupa kontrolna [n/N (%)]*	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Ostre zapalenie ucha środkowego (analiza ITT)	64/ 2 489 (2,6)	132/ 2 479 (5,3)	<0,05	0,48 [0,36; 0,65]	37 [26; 60]
Ostre zapalenie ucha środkowego (analiza PP)	57/ 2 455 (2,3)	118/ 2 452 (4,8)	<0,05	0,48 [0,35; 0,66]	41 [29; 69]
Epizod kliniczny związany z zapaleniem ucha środkowego (analiza PP)	333/ 2 455 (13,6)	499/ 2 452 (20,4)	<0,05	0,67 [0,59; 0,76]	15 [12; 22]
Bakteryjne zapalenie ucha środkowego** (analiza PP)	178/ 2 455 (7,3)	306/ 2 452 (12,5)	<0,05	0,58 [0,49; 0,69]	20 [15; 28]
Pneumokokowe zapalenie ucha środkowego (analiza PP)	92/ 2 455 (3,7)	189/ 2 452 (7,7)	<0,05	0,49 [0,38; 0,62]	26 [19; 38]

\* wartości obliczone przez autorów analizy. \*\* definiowane jako obecność w płynie pobranym z ucha środkowego jakiegokolwiek bakterii spośród wymienionych: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, streptokoki z grupy A, *Staphylococcus aureus*.

W badaniu referencyjnym [10]-[12] wykazano, że **zastosowanie w grupie badanej szczepionki 11-PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w grupie kontrolnej** (podanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A), **istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia:**

- ostrego zapalenia ucha środkowego (analiza ITT, analiza PP, w każdym przypadku  $p < 0,05$ ),
- jakiegokolwiek epizodu klinicznego związanego z zapaleniem ucha środkowego ( $p < 0,05$ ),
- bakteryjnego zapalenia ucha środkowego ( $p < 0,05$ ),
- pneumokokowego zapalenia ucha środkowego ( $p < 0,05$ ).

Obliczono, że zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że u 1 dziecka na:

- 37 (analiza ITT) lub 41 (analiza PP) dzieci można będzie uniknąć ostrego zapalenia ucha środkowego,
- 15 dzieci zapobiegnie wystąpieniu epizodu klinicznego zapalenia ucha środkowego,
- 20 dzieci umożliwi uniknięcie bakteryjnego zapalenia ucha środkowego,
- 26 dzieci pozwoli uniknąć pneumokokowego zapalenia ucha środkowego,

5.1. Prototypowa szczepionka 11-walentna (11-PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych lub placebo

w okresie obserwacji 21 miesięcy [10].

### **Ryzyko wykrycia w organizmie zaszczepionego dziecka antygeny pneumokokowego występującego w szczepionce 11-PHiD-CV**

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego [10]-[12] opisane w referencji [10]. W analizie wyników nie brano pod uwagę danych dotyczących serotypu pneumokokowego 3. ze względu na jego brak w ostatecznym składzie szczepionki PHiD-CV.

**Tabela 13. Analiza wpływu szczepionki 11-PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A: 4 dawki) na ryzyko nosicielstwa pneumokoków – liczba i odsetek dzieci, u których potwierdzono w surowicy krwi lub nosogardzieli (15.-18. miesiąc życia) występowanie jakiegokolwiek serotypu pneumokokowego zawartego w szczepionce 11-PHiD-CV: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (nie brano pod uwagę serotypu 3.); analiza *per protocol*[10].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana 11-PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Serotypy pneumokokowe zawarte w szczepionce zidentyfikowane w surowicy krwi po szczepieniu	40/ 2 455 (1,6*)	124/ 2 452 (5,1*)	<0,05	0,32 [0,23; 0,46]	30 [23; 41]
Serotypy pneumokokowe zawarte w szczepionce zidentyfikowane w wydzielinie z nosogardzieli	11/ 177 (6,2)	19/ 175 (10,9)	0,12	0,57 [0,28; 1,15]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

W badaniu referencyjnym [10]-[12] wykazano, że **zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV w grupie badanej istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko wykrycia jakiegokolwiek antygeny pneumokokowego, występującego w badanej szczepionce, w surowicy krwi zaszczepionych dzieci ( $p < 0,05$ ) w porównaniu do zastosowania szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w grupie kontrolnej** (podanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A) [10]. Obliczenia wskazują, że zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w populacji 30 dzieci spowoduje, że u 1 z nich można będzie uniknąć wykrycia w surowicy krwi antygenów serotypów pneumokokowych obecnych w analizowanej szczepionce w okresie obserwacji 21 miesięcy.

W badaniu [10]-[12] wykazano również, że zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, **nie wpływało w istotny statystycznie sposób** na ryzyko wykrycia antygenów pneumokokowych, zawartych w szczepionce, w wydzielinie pobranej z nosogardzieli zaszczepionych dzieci w 15.-18. miesiącu życia ( $p > 0,05$ ) [10] i [12].

#### **5.1.2.2. Immunogenność szczepionki 11-PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych**

**Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) i aktywność opsonofagocytarna**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

### przeciwciał w mianie $\geq 8$

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego [9]. Wyniki uzyskane w badaniu w odniesieniu do minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) przedstawiono jedynie na wykresie, bez podania konkretnych danych liczbowych. W badaniu stwierdzono u ponad 28% zaszczepionych dzieci (zakres: 28,6% - 85,7%) minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) przeciw wszystkim 11 analizowanym serotypom pneumokoków zawartych w szczepionce 11-PHiD-CV w wieku 6 tygodni, po podaniu pierwszej dawki szczepionki. W 18. tygodniu życia, 1 miesiąc po trzeciej dawce szczepionki, większość dzieci osiągnęła minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) przeciw wszystkim 11 analizowanym serotypom pneumokoków zawartych w szczepionce 11-PHiD-CV. W wieku 9 miesięcy ponad 42% zaszczepionych dzieci osiągnęło minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) przeciw wszystkim 11 analizowanym serotypom pneumokoków zawartych w szczepionce 11-PHiD-CV (zakres: 42,9% - 100,0%). Odsetek dzieci, który osiągnął aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie  $\geq 8$  wyniósł: 32,1% dla serotypu 6B., 44,6% dla serotypu 19F. oraz 85,7% dla serotypu 23F. W grupie kontrolnej przyjmującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych stężenie przeciwciał przeciw serotypom pneumokoków zawartych w szczepionce było niskie (nie podano dokładnych wartości) [9].

### 5.1.2.3. Profil bezpieczeństwa szczepionki 11-PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych

Do analizy profilu bezpieczeństwa włączono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego [10]-[12] opisane w referencjach [10] i [11].

**Tabela 14. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki 11-PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A: 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie obserwacji 21 miesięcy.**

Analizowany parametr kliniczny	Ref.	Grupa badana 11-PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH/NNT [CI 95%]	
Ciężkie działanie niepożądane (analiza ITT)	[10]	491/ 2 489 (19,7)	508/ 2 479 (20,5)	>0,05	0,96 [0,86; 1,08]	-	
Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38,5^\circ\text{C}$ (analiza <i>post hoc</i> )		207/ 2 455 (8,4*)	312/ 2 452 (12,7*)	<0,05	0,66 [0,56; 0,78]	NNT=24 [17; 39]	
Ból w miejscu iniekcji <sup>^</sup>	[11]	1. dawka	615*/ 2 489 (24,7)	288*/ 2 479 (11,6)	<0,05	2,13 [1,87; 2,42]	8 [7; 10]
		2. dawka	508*/ 2 476 (20,5)	245*/ 2 470 (9,9)	<0,05	2,07 [1,80; 2,38]	10 [8; 12]
		3. dawka	423*/ 2 471 (17,1)	187*/ 2 466 (7,6)	<0,05	2,26 [1,92; 2,66]	11 [9; 13]
		4. dawka	632*/ 2 461 (25,7)	246*/ 2 458 (10,0)	<0,05	2,57 [2,24; 2,94]	7 [6; 8]
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji <sup>^</sup>	[11]	1. dawka	620*/ 2 489 (24,9)	409*/ 2 479 (16,5)	<0,05	1,51 [1,35; 1,69]	12 [10; 17]
		2. dawka	691*/ 2 476 (27,9)	492*/ 2 470 (19,9)	<0,05	1,40 [1,27; 1,55]	13 [10; 18]
		3. dawka	684*/ 2 471 (27,7)	486*/ 2 466 (19,7)	<0,05	1,40 [1,27; 1,56]	13 [10; 18]
		4. dawka	711*/ 2 461 (28,9)	462*/ 2 458 (18,8)	<0,05	1,54 [1,39; 1,70]	10 [9; 13]
Obrzęk w	[11]	443*/ 2 489 (17,8)	218*/ 2 479 (8,8)	<0,05	2,02 [1,74; 2,36]	12 [10; 15]	

5.1. Prototypowa szczepionka 11-walentna (11-PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych lub placebo

Analizowany parametr kliniczny		Ref.	Grupa badana 11-PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH/ NNT [CI 95%]
miejscu iniekcji <sup>^</sup>	2. dawka		458*/ 2 476 (18,5)	259*/ 2 470 (10,5)	<0,05	1,76 [1,53; 2,03]	13 [11; 17]
	3. dawka		442*/ 2 471 (17,9)	259*/ 2 466 (10,5)	<0,05	1,70 [1,48; 1,96]	14 [11; 19]
	4. dawka		463*/ 2 461 (18,8)	202*/ 2 458 (8,2)	<0,05	2,29 [1,96; 2,68]	10 [9; 12]
Senność <sup>^</sup>	1. dawka		931*/ 2 489 (37,4)	749*/ 2 479 (30,2)	<0,05	1,24 [1,14; 1,34]	14 [11; 22]
	2. dawka		673*/ 2 476 (27,2)	491*/ 2 470 (19,9)	<0,05	1,37 [1,23; 1,51]	14 [11; 21]
	3. dawka		494*/ 2 471 (20,0)	367*/ 2 466 (14,9)	<0,05	1,34 [1,19; 1,52]	20 [14; 34]
	4. dawka		475*/ 2 461 (19,3)	324*/ 2 458 (13,2)	<0,05	1,46 [1,29; 1,67]	17 [13; 25]
Drażliwość <sup>^</sup>	1. dawka		1 088*/ 2 489 (43,7)	816*/ 2 479 (32,9)	<0,05	1,33 [1,24; 1,43]	10 [8; 13]
	2. dawka		953*/ 2 476 (38,5)	739*/ 2 470 (29,9)	<0,05	1,29 [1,19; 1,39]	12 [9; 17]
	3. dawka		756*/ 2 471 (30,6)	592*/ 2 466 (24,0)	<0,05	1,27 [1,16; 1,40]	16 [12; 25]
	4. dawka		741*/ 2 461 (30,1)	487*/ 2 458 (19,8)	<0,05	1,52 [1,38; 1,68]	10 [8; 13]
Utrata apetytu <sup>^</sup>	1. dawka		488*/ 2 489 (19,6)	362*/ 2 479 (14,6)	<0,05	1,34 [1,19; 1,52]	20 [15; 35]
	2. dawka		364*/ 2 476 (14,7)	264*/ 2 470 (10,7)	<0,05	1,38 [1,19; 1,60]	25 [18; 47]
	3. dawka		301*/ 2 471 (12,2)	247*/ 2 466 (10,0)	<0,05	1,22 [1,04; 1,43]	47 [26; 242]
	4. dawka		357*/ 2 461 (14,5)	288*/ 2 458 (11,7)	<0,05	1,24 [1,07; 1,43]	36 [22; 111]

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ analiza ITT 1. dawka, analiza PP pozostałe dawki.

W badaniu referencyjnym [10]-[12] wykazano, że **szczepionka 11-PHiD-CV stosowana w grupie badanej istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko wystąpienia gorączki  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ , towarzyszącej zapaleniu ucha środkowego ( $p < 0,05$ ), w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w grupie kontrolnej** (podanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A) [10]. Obliczono, że zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w populacji 24 dzieci spowoduje, że u 1 z nich można będzie uniknąć wystąpienia gorączki  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ , towarzyszącej zapaleniu ucha środkowego, w okresie obserwacji 21 miesięcy.

**Zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV w grupie badanej, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w grupie kontrolnej** (podanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A), **istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) zwiększało ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych:**

- bólu w miejscu iniekcji,
- zaczerwienienia w miejscu iniekcji,
- obrzęku w miejscu iniekcji,
- senności,
- drażliwości,
- utraty apetytu,

po każdej z 4 dawek w okresie obserwacji 4 dni po każdym szczepieniu [11]. Przeprowadzone obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że u 1 dziecka na:

- 8 dzieci wystąpi ból w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki,
- 10 dzieci wystąpi ból w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki,



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

- 11 dzieci wystąpi ból w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki,
  - 7 dzieci wystąpi ból w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki,
  - 12 dzieci wystąpi zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki,
  - 13 dzieci wystąpi zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 2. i 3. dawce szczepionki,
  - 10 dzieci wystąpi zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki,
  - 12 dzieci wystąpi obrzęk w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki,
  - 13 dzieci wystąpi obrzęk w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki,
  - 14 dzieci wystąpi obrzęk w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki,
  - 10 dzieci wystąpi obrzęk w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki,
  - 14 dzieci wystąpi senność po 1. i 2. dawce szczepionki,
  - 20 dzieci wystąpi senność po 3. dawce szczepionki,
  - 17 dzieci wystąpi senność po 4. dawce szczepionki,
  - 10 dzieci wystąpi drażliwość po 1. i 4. dawce szczepionki,
  - 12 dzieci wystąpi drażliwość po 2. dawce szczepionki,
  - 16 dzieci wystąpi drażliwość po 3. dawce szczepionki,
  - 20 dzieci wystąpi utrata apetytu po 1. dawce szczepionki,
  - 25 dzieci wystąpi utrata apetytu po 2. dawce szczepionki,
  - 47 dzieci wystąpi utrata apetytu po 3. dawce szczepionki,
  - 36 dzieci wystąpi utrata apetytu po 4. dawce szczepionki,
- w okresie obserwacji 4 dni po każdej dawce szczepionki.

W badaniu referencyjnym [10]-[12] wykazano również, że szczepionka 11-PHiD-CV stosowana w grupie badanej **nie wpływała istotnie statystycznie** na ryzyko wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego po szczepieniu w okresie obserwacji 21 miesięcy ( $p > 0,05$ ) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w grupie kontrolnej (podanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A) [10].

### **5.1.3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki 11-PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych lub placebo w populacji ogólnej**

W randomizowanym badaniu klinicznym [1]-[7] wykazano, że zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV w grupie badanej w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) przed osiągnięciem 4. miesiąca życia, w porównaniu do placebo podawanego w grupie kontrolnej, nie wpływało istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia: potwierdzonego radiologicznie zapalenia płuc, potwierdzonego klinicznie zapalenia płuc, zapalenia płuc wymagającego lub nie hospitalizacji, zapalenia płuc o różnym nasileniu (analiza ITT, analiza PP, w każdym przypadku  $p > 0,05$ ) oraz nie wpływało istotnie statystycznie na ryzyko

wystąpienia zapalenia płuc w wieku 3-11 miesięcy życia (analiza ITT,  $p>0,05$ ) i w wieku 12-23 miesięcy życia (analiza ITT, analiza PP, w każdym przypadku  $p>0,05$ ). Natomiast, **zastosowanie w grupie badanej szczepionki 11-PHiD-CV**, w porównaniu do placebo w grupie kontrolnej, **istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia zapalenia płuc u dzieci w wieku 3-11 miesięcy życia** (analiza PP,  $p=0,02$ ) [3].

W badaniu [1]-[7] wykazano również, że zastosowanie w grupie badanej szczepionki 11-PHiD-CV, w porównaniu do placebo w grupie kontrolnej, nie wpływało istotnie statystycznie ( $p>0,05$ ) na ryzyko nosicielstwa: serotypów jakichkolwiek pneumokoków, serotypów pneumokoków zawartych w szczepionce, serotypów: 6B., 19F., 23F (najczęściej występujących u dzieci przed pierwszym szczepieniem), zarówno w wieku 18 tygodni, jak i 9 miesięcy życia [4].

Ponadto, **zastosowanie w grupie badanej szczepionki 11-PHiD-CV**, w porównaniu do placebo w grupie kontrolnej, **istotnie statystycznie zwiększało odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał anti-19A** ( $p<0,05$ ) oraz nie wpływało istotnie statystycznie na prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał anti-6A mierzonego w teście ELISA ( $p>0,05$ ) [3].

Natomiast, w randomizowanym badaniu klinicznym [8] wykazano, że **zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV w grupie badanej** w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) przed osiągnięciem 4. miesiąca życia, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków w grupie kontrolnej (szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B), **istotnie statystycznie zwiększało odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał** (przeciw serotypom: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) mierzone w teście ELISA w okresie obserwacji 1. miesiąca po ostatniej 3. dawce szczepionki ( $p<0,05$ ) [8].

W randomizowanym badaniu klinicznym [10]-[12] szczepionka 11-PHiD-CV podawana w schemacie trzech dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia oraz dawki uzupełniającej w 2. roku życia, w porównaniu do szczepionki niezawierającej w swoim składzie antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko wystąpienia: ostrego zapalenia ucha środkowego, bakteryjnego zapalenia ucha środkowego oraz pneumokokowego zapalenia ucha środkowego u dzieci, jak również obniżała ryzyko konieczności odbycia wizyty u lekarza z powodu wystąpienia epizodu klinicznego związanego z zapaleniem ucha środkowego u dziecka [10]. **Zatem, stosowanie szczepionki 11-PHiD-CV było klinicznie skuteczne w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego u dzieci wywołanego przez pneumokoki.** Ponadto, zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV istotnie statystycznie zmniejszało prawdopodobieństwo wykrycia w surowicy krwi dziecka jakiegokolwiek antygenu pneumokokowego spośród tych zawartych w szczepionce [10], [12]. **Jest to dowód na**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**potwierdzenie właściwej immunogenności szczepionki, ponieważ jej podanie redukuje nosicielstwo poszczególnych (najbardziej zjadliwych) serotypów pneumokokowych.**

Dodatkowo, zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV nie zwiększało w istotny statystycznie sposób ryzyka wykrycia antygenów pneumokokowych, zawartych w szczepionce, w wydzielinie pobranej z noso-gardzieli zaszczepionych dzieci [10], [12].

Wyniki uzyskane w badaniu [9] potwierdzają immunogenność szczepionki 11-PHiD-CV podawanej w schemacie szczepień 3+1, ponieważ w 18. tygodniu życia (1 miesiąc po trzeciej dawce) większość dzieci, a w wieku 9 miesięcy ponad 42% zaszczepionych dzieci osiągnęło minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) mierzone w teście ELISA przeciw wszystkim 11 analizowanym serotypom pneumokoków zawartych w szczepionce. W grupie kontrolnej przyjmującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych stężenie przeciwciał przeciw serotypom pneumokoków zawartych w szczepionce pozostało niskie [9].

W zakresie profilu bezpieczeństwa w badaniu klinicznym [1]-[7] zastosowanie w grupie badanej szczepionki 11-PHiD-CV w schemacie szczepień pierwotnych 3+0, w porównaniu do placebo w grupie kontrolnej, nie wpływało istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia co najmniej 1 ciężkiego działania niepożądanego ( $p > 0,05$ ) oraz na ryzyko wystąpienia zgonu (ogółem) lub zgonu z powodu zapalenia płuc ( $p > 0,05$ ) [1] i na ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych: zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 1. i 2. dawce szczepionki, gorączki w miejscu iniekcji po 1. i 2. dawce szczepionki, utraty apetytu po 2. i 3. dawce szczepionki, obrzęku w miejscu iniekcji, stwardnienia w miejscu iniekcji, bólu w miejscu iniekcji, wymiotów, biegunki, płaczu, drażliwości, ospałości, biegunki, bezsenności, po 1., 2. i 3. dawce szczepionki [5]. Natomiast, **zastosowanie w grupie badanej szczepionki 11-PHiD-CV**, w porównaniu do placebo w grupie kontrolnej, **istotnie statystycznie** ( $p < 0,05$ ) **zwiększało ryzyko wystąpienia:** zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki, gorączki po 3. dawce szczepionki, utraty apetytu po 1. dawce szczepionki, w okresie 7 dni obserwacji [5].

W badaniu referencyjnym [8] wykazano, że **zastosowanie w grupie badanej szczepionki 11-PHiD-CV** w schemacie szczepień pierwotnych 3+0, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków (szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B) w grupie kontrolnej, **istotnie statystycznie** ( $p < 0,05$ ) **zwiększało ryzyko wystąpienia:** bólu w miejscu iniekcji po 1., 2., 3. dawce szczepionki, zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki, ospałości po 1., 3. dawce szczepionki, drażliwości po 1., 3. dawce szczepionki, utraty apetytu po 1., 2. dawce szczepionki, gorączki po 1., 2., 3. dawce szczepionki, w okresie 8 dni obserwacji. Wykazano również, że zastosowanie w grupie badanej szczepionki 11-PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków w grupie kontrolnej, nie wpływało istotnie statystycznie

5.1. Prototypowa szczepionka 11-walentna (11-PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych lub placebo

5.2. Szczepionka 7-walentna (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych

---

( $p > 0,05$ ) na ryzyko wystąpienia: zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 1., 2. dawce szczepionki, obrzęku w miejscu iniekcji po 1., 2., 3. dawce szczepionki, ospałości po 2. dawce szczepionki, drażliwości po 2. dawce szczepionki, utraty apetytu po 3. dawce szczepionki [8].

W zakresie profilu bezpieczeństwa odnotowano, że szczepionka 11-PHiD-CV podawana w schemacie szczepień 3+1, w porównaniu do szczepionki niezawierającej w swoim składzie antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko wystąpienia gorączki  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  po zaszczepieniu [10]. Natomiast, szczepionka 11-PHiD-CV istotnie statystycznie zwiększała ryzyko wystąpienia miejscowych działań niepożądanych, takich jak: ból, zaczerwienienie czy obrzęk w miejscu iniekcji oraz ogólnych działań niepożądanych, takich jak: senność, drażliwość, utrata apetytu [11]. **Wymienione wcześniej miejscowe oraz ogólne działania niepożądane są jednak typowe dla wielu szczepionek i zazwyczaj stosunkowo szybko ustępują.** Ponadto, zastosowanie szczepionki 11-PHiD-CV nie zwiększało istotnie statystycznie ryzyka wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego po zaszczepieniu (w okresie obserwacji 21 miesięcy) w porównaniu do szczepionki referencyjnej [10]. **Wskazuje to na dobry profil bezpieczeństwa podawania szczepionki 11-PHiD-CV dzieciom w analizowanej populacji.**

## **5.2. Szczepionka 7-walentna (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych**

Analizowano następujące schematy immunoprofilaktyczne:

- PCV7 - szczepionka 7-walentna, skoniugowana (szczepionka badana), przeciw pneumokokom,
  - zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych,
- w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 lub 3+1.

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom włączono wyniki 7 badań klinicznych [13]-[19], [20], [21], [22]-[31], [32]-[41], [42]-[43], [44]-[45].

W analizie wzięto pod uwagę następujące punkty końcowe:

- ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową;
- ryzyko zachorowania na zapalenie ucha środkowego;
- ryzyko zachorowania na zapalenie płuc;
- ryzyko braku serokonwersji;
- ryzyko nosicielstwa pneumokoków;
- odsetek dzieci, który osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) mierzone w teście ELISA;
- profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: ciężkiego działania niepożądanego, bólu,

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

zaczernienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki, drażliwości lub utraty apetytu).

Ze względu na podobne metody przeprowadzenia badań, podobną populację oraz te same analizowane punkty końcowe możliwe było wykonanie meta-analizy danych dla badań [13]-[19], [21], [22]-[31], [32]-[41], [42]-[43], [44]-[45] (patrz Aneks do załącznika do Analizy klinicznej rozdział 16.4.). Przeprowadzone meta-analizy dotyczyły:

- ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową [13]-[14], [23],
- ryzyka wystąpienia epizodu zapalenia ucha środkowego [16], [26], [32],
- ryzyka wystąpienia epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego [26], [32],
- odsetek dzieci, który osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) mierzone w teście ELISA [42], [44],
- ryzyka wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po kolejnych dawkach szczepionki [13], [21],
- ryzyka wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po kolejnych dawkach szczepionki [13], [21],
- ryzyka wystąpienia gorączki  $\geq 38^\circ\text{C}$  po kolejnych dawkach szczepionki [13], [21].

W badaniu [13]-[19] wyniki dotyczące skuteczności klinicznej podano dla populacji ITT zdefiniowanej jako populacja dzieci zrandomizowanych do badania, niezależnie od tego czy otrzymały wszystkie zaplanowane dawki szczepionki, a populację PP zdefiniowano jako populację dzieci zrandomizowanych do badania, które otrzymały zaplanowany schemat szczepień. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP (brak definicji). Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła około 4 lat (od października 1995 roku do kwietnia 1999 roku) [13].

W badaniu [20] wyniki dotyczące skuteczności klinicznej/ immunogenności podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci spełniających kryteria włączenia do badania, które spełniły wymagania protokołu odnośnie do przeprowadzonych procedur medycznych (szczepienie szczepionką MMR między 365.-486. dniem życia, krew pobrano 42-63 dni po zaszczepieniu) i dla których były dostępne wyniki pomiarów stężenia przeciwciał skierowanych przeciw co najmniej jednemu z wymienionych antygenów: ospy, świnki lub różyczki. Natomiast, wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP (brak definicji). Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła około 2 miesięcy (42-63 dni).

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej/ immunogenności podano w badaniu [21] dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci zaszczepionych, spełniających kryteria włączenia do badania, które wypełniły również wymagania protokołu odnośnie do przeprowadzonych procedur medycznych i dla których były dostępne wyniki pomiarów stężenia przeciwciał. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla wszystkich zaszczepionych dzieci. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 1 miesiąc.

W badaniu klinicznym [22]-[31] wyniki odnoszące się do skuteczności klinicznej/ immunogenności podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci spełniających kryteria włączenia do badania oraz populacji ITT zdefiniowanej jako populacja dzieci zrandomizowanych do badania. Natomiast, wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla zaszczepionych dzieci. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła około 3 lata (od kwietnia 1997 roku do maja 2000 roku) [23].

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej/ immunogenności podano w badaniu [32]-[41] dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci, które zostały zaszczepione i były obserwowane w okresie 14 dni od otrzymania 3. dawki szczepionki do osiągnięcia 24. miesiąca życia lub rezygnacji z udziału w badaniu oraz populacji ITT zdefiniowanej jako populacja dzieci, które zostały zaszczepione i były obserwowane w okresie od otrzymania 1. dawki szczepionki do osiągnięcia 24. miesiąca życia lub rezygnacji z udziału w badaniu. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla zaszczepionych dzieci. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła około 4 lat (od grudnia 1995 roku do marca 1999 roku) [32].

W badaniu [42]-[43] wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji PP zdefiniowanej jako dzieci, dla których były dostępne dane dotyczące immunogenności szczepionek po podaniu 3. dawki. Natomiast, wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji ITT (brak definicji). Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła około 2 miesięcy (30-50 dni).

W badaniu klinicznym [44]-[45] wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji PP (brak definicji). Brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa szczepionki. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła około 1 roku (do 12. miesiąca życia).

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji (technologii wnioskowanej i opcjonalnej) oraz kryteriami włączenia i wykluczenia z badania znajduje się w Aneksie (rozdział 16.5.) do niniejszego opracowania.

### **5.2.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej**

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom wykonywanych w trzech dawkach (szczepienie pierwotne) do 5. miesiąca życia włączono wyniki 2 badań klinicznych [42]-[43], [44]-[45].

Ze względu na podobne metody przeprowadzenia badań, podobną populację oraz te same analizowane punkty końcowe możliwe było wykonanie meta-analizy danych dla badań [42]-[43], [44]-[45] w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) [42], [44].

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

### 5.2.1.1. Immunogenność szczepionki PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych

#### Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ )

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych [42]-[43], [44]-[45], opisanych w referencjach [42], [44].

**Tabela 15. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (DTaP); 3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (analiza *per protocol*).**

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PCV7 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna [n*/N (%)]	Wartość p*	RB/ Peto OR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Anty-4	[44]	125/ 125 (100)	0/ 62 (0)	<0,05	Peto OR=88,94 [46,67; 169,52]	1 [1; 2]
	[42]	66/ 66 (100)	0/ 47 (0)	<0,05	Peto OR=59,14 [27,78; 125,91]	1 [1; 2]
	Meta-analiza [42], [44] (Peto OR)					
	Suma	191/ 191 (100)	0/ 109 (0)	<0,0001	74,89 [45,85; 122,31]	1 [1; 2]
Anty-6B	[44]	109/ 125 (87,2)	4/ 62 (6,5)	<0,05	13,52 [5,63; 34,44]	2 [2; 2]
	[42]	55/ 66 (83,3)	2/ 47 (4,3)	<0,05	19,58 [5,82; 71,17]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [42], [44] (RB)					
	Suma	164/ 191 (85,9)	6/ 109 (5,5)	<0,0001	15,36 [7,07; 33,39]	2 [2; 2]
Anty-9V	[44]	125/ 125 (100)	2/ 62 (3,2)	<0,05	31,00 [9,04; 112,02]	2 [2; 2]
	[42]	65/ 66 (98,5)	0/ 47 (0)	<0,05	Peto OR=54,32 [25,57; 115,40]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [42], [44] (Peto OR)					
	Suma	190/ 191 (99,5)	2/ 109 (1,8)	<0,0001	69,20 [42,29; 113,22]	2 [2; 2]
Anty-14	[44]	124/ 125 (99,2)	33/ 62 (53,2)	<0,05	1,86 [1,52; 2,42]	3 [2; 3]
	[42]	66/ 66 (100)	13/ 47 (27,7)	<0,05	3,53 [2,37; 5,86]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [42], [44] (RB)					
	Suma	190/ 191 (99,5)	46/ 109 (42,2)	0,006	2,49 [1,30; 4,78]	2 [2; 3]
Anty-18C	[44]	117/ 125 (93,6)	2/ 62 (3,2)	<0,05	29,02 [8,49; 105,34]	2 [2; 2]
	[42]	66/ 66 (100)	0/ 47 (0)	<0,05	Peto OR=59,14 [27,78; 125,91]	1 [1; 2]
	Meta-analiza [42], [44] (Peto OR)					
	Suma	183/ 191 (95,8)	2/ 109 (1,8)	<0,0001	52,71 [32,47; 85,57]	2 [2; 2]
Anty-19F	[44]	124/ 125 (99,2)	21/ 62 (33,9)	<0,05	2,93 [2,14; 4,25]	2 [2; 2]
	[42]	66/ 66 (100)	3/ 47 (6,4)	<0,05	13,61 [5,78; 45,23]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [42], [44] (RB)					
	Suma	190/ 191 (99,5)	24/ 109 (22,0)	0,04	4,30 [3,06; 6,05]	2 [2; 2]
Anty-23F	[44]	118/ 125 (94,4)	6/ 62 (9,7)	<0,05	9,75 [4,82; 20,95]	2 [2; 2]
	[42]	62/ 66 (93,9)	4/ 47 (8,5)	<0,05	11,04 [4,70; 28,01]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [42], [44] (RB)					
	Suma	180/ 191 (94,2)	10/ 109 (9,2)	<0,0001	10,23 [5,66; 18,48]	2 [2; 2]

\* wartości obliczone przez autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, meta-analizę obliczono za pomocą Peto OR (w tabeli wyniki cząstkowe obliczono odpowiednio za pomocą RB – gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub Peto OR – gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).

Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że **istotnie statystycznie większy odsetek dzieci**

**szczepionych szczepionką PCV7, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, osiągnął minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) wszystkich analizowanych przeciwciał:**

- anty-4 ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=0,65$ ;  $df=1$ ;  $p=0,42$ ),
- anty-6B ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=0,19$ ;  $df=1$ ;  $p=0,66$ ),
- anty-9V ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=0,69$ ;  $df=1$ ;  $p=0,41$ ),
- anty-14 ( $p=0,006$ ; *Cochran*  $Q=6,58$ ;  $df=1$ ;  $p=0,01$ ),
- anty-18C ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=0,15$ ;  $df=1$ ;  $p=0,70$ ),
- anty-19F ( $p=0,04$ ; *Cochran*  $Q=9,70$ ;  $df=1$ ;  $p=0,002$ ),
- anty-23F ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=0,04$ ;  $df=1$ ;  $p=0,84$ ),

w 1 miesiąc po podaniu trzeciej dawki szczepionki. **Jest to związane z nieobecnością antygenów pneumokokowych w szczepionce kontrolnej.** Obliczono, że podanie szczepionki PCV7, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że:

- każde zaszczepione dziecko osiągnie zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw antygenowi serotypu 4. pneumokoków,
- 1 dziecko na 2 dzieci osiągnie zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw antygenom serotypów: 6B., 9V., 14., 18C., 19F. i 23F. pneumokoków,

po trzech dawkach szczepionki w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

Wyniki zawarte w publikacji [45] dotyczą oceny zachłanności (awidności) przeciwciał skierowanych przeciw serotypom pneumokoków obecnych w szczepionce PCV7 w zależności od liczby otrzymanych dawek szczepionki PCV7, otrzymania lub nie 1 dawki szczepionki polisacharydowej PPV23 jako dawki uzupełniającej w wieku 12 miesięcy i/lub ekspozycji na niewielką dawkę antygenów polisacharydowych pneumokoków w wieku 17 miesięcy. Wyniki badania wskazują na podobną zachłanność przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypów pneumokoków zawartych w szczepionce PCV7 w grupach szczepionych 2 dawkami lub 3 dawkami oraz mniejszą zachłanność przeciwciał w grupie szczepionej 1 dawką w okresie 1 miesiąca po szczepieniu, jednak różnice między grupami zanikły w wieku 9 miesięcy życia. Dawka uzupełniająca szczepionki polisacharydowej PPV23 wzmocniła zachłanność przeciwciał, podobnie jak dodatkowa ekspozycja na niewielką dawkę antygenów polisacharydowych pneumokoków [45].

#### **5.2.1.2. Profil bezpieczeństwa stosowania szczepionki PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej**

Do analizy włączono wyniki 1 badania klinicznego [42]-[43] przedstawione w referencji [42]. W badaniu klinicznym [44]-[45] brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa.



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**Tabela 16. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (DTaP); 3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane po szczepieniu w okresie 4 dni obserwacji [42].**

Działania niepożądane	Grupa badana PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH/NNT [CI 95%]*	
Cieżkie działanie niepożądane	7/295 (2,4*)	2/201 (1,0*)	>0,05	2,38 [0,57; 10,04]	-	
Miejscowe działania niepożądane						
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji (ogółem)	1. dawka	32/295 (10,8)*	7/200 (3,5)*	<0,05	3,10 [1,43; 6,78]	NNH=14 [9; 36]
	2. dawka	18/262 (6,9)*	15/182 (8,2)*	>0,05	0,83 [0,44; 1,60]	-
	3. dawka	8/245 (3,3)*	6/179 (3,4)*	>0,05	0,97 [0,36; 2,65]	-
Obrzęk w miejscu iniekcji (ogółem)	1. dawka	21/295 (7,1)*	5/200 (2,5)*	<0,05	2,85 [1,14; 7,21]	NNH=22 [12; 142]
	2. dawka	14/262 (5,3)*	8/182 (4,4)*	>0,05	1,22 [0,54; 2,78]	-
	3. dawka	4/245 (1,6)*	6/179 (3,4)*	>0,05	0,49 [0,15; 1,59]	-
Ból w miejscu iniekcji (ogółem)	1. dawka	35/295 (11,9)*	8/200 (4,0)*	<0,05	2,97 [1,44; 6,19]	NNH=13 [8; 33]
	2. dawka	20/262 (7,6)*	4/182 (2,2)*	<0,05	3,47 [1,27; 9,61]	NNH=19 [11; 75]
	3. dawka	7/245 (2,9)*	4/179 (2,2)*	>0,05	1,28 [0,41; 4,04]	-
Ogólne działania niepożądane						
Gorączka ≤37,5°C	1. dawka	211/294 (72)	181/201 (90)	<0,05	0,80 [0,73; 0,87]	NNT=6 [5; 9]
	2. dawka	197/262 (75)	167/183 (91)	<0,05	0,82 [0,76; 0,89]	NNT=7 [5; 11]
	3. dawka	211/245 (86)	174/179 (97)	<0,05	0,89 [0,83; 0,94]	NNT=10 [7; 17]
Utrata apetytu	1. dawka	49/295 (17)	29/201 (14)	>0,05	1,15 [0,76; 1,76]	-
	2. dawka	34/263 (13)	15/183 (8)	>0,05	1,58 [0,90; 2,80]	-
	3. dawka	24/245 (10)	10/179 (6)	>0,05	1,75 [0,88; 3,54]	-
Drażliwość	1. dawka	78/295 (26)	31/201 (15)	<0,05	1,71 [1,19; 2,50]	NNH=10 [6; 27]
	2. dawka	51/263 (19)	15/183 (8)	<0,05	2,37 [1,39; 4,07]	NNH=9 [6; 22]
	3. dawka	32/245 (13)	11/179 (6)	<0,05	2,13 [1,12; 4,08]	NNH=15 [8; 85]
Zaburzenia snu	1. dawka	79/295 (27)	37/201 (18)	<0,05	1,45 [1,03; 2,06]	NNH=12 [7; 126]
	2. dawka	46/263 (17)	21/183 (11)	>0,05	1,52 [0,95; 2,46]	-
	3. dawka	29/245 (12)	15/179 (8)	>0,05	1,41 [0,79; 2,54]	-
Ospalność	1. dawka	43/295 (15)	22/201 (11)	>0,05	1,33 [0,83; 2,15]	-
	2. dawka	23/263 (9)	12/183 (7)	>0,05	1,33 [0,69; 2,59]	-
	3. dawka	17/245 (7)	6/179 (3)	>0,05	2,07 [0,86; 5,02]	-
Wymioty	1. dawka	46/295 (16)	26/201 (13)	>0,05	1,21 [0,78; 1,88]	-
	2. dawka	34/263 (13)	15/183 (8)	>0,05	1,58 [0,90; 2,80]	-
	3. dawka	20/245 (8)	8/179 (4)	>0,05	1,83 [0,84; 3,99]	-
Biegunka	1. dawka	71/295 (24)	35/201 (17)	>0,05	1,38 [0,97; 1,99]	-
	2. dawka	44/263 (17)	15/183 (8)	>0,05	2,04 [1,19; 3,55]	-
	3. dawka	30/245 (12)	16/179 (9)	>0,05	1,37 [0,78; 2,43]	-
Wysypka	1. dawka	9/295 (3)	5/201 (2)	>0,05	1,23 [0,44; 3,45]	-
	2. dawka	8/263 (3)	3/183 (2)	>0,05	1,86 [0,54; 6,39]	-
	3. dawka	5/245 (2)	0/179 (0)	>0,05	Peto OR=5,74 [0,96; 34,13]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. W przypadku gdy w jednej z analizowanych grup określone działanie niepożądane nie wystąpiło u żadnego dziecka stosowano metodę Peto OR.

W referencyjnym [42]-[43] badaniu klinicznym wykazano, że w grupie badanej szczepionej szczepionką PCV7, w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych, istotną statystycznie rzadziej występowała gorączka po 1., 2., 3. dawce szczepionki ( $p < 0,05$ ) [42]. Obliczono, że zastosowanie szczepionki PCV7, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w populacji:

- 6 dzieci spowoduje, że u 1 z nich nie wystąpi gorączka po 1. dawce szczepionki,
  - 7 dzieci spowoduje, że u 1 z nich nie wystąpi gorączka po 2. dawce szczepionki,
  - 10 dzieci spowoduje, że u 1 z nich nie wystąpi gorączka po 3. dawce szczepionki,
- w okresie obserwacji 4 dni po szczepieniu.

W badaniu [42]-[43] wykazano również, że **zastosowanie szczepionki PCV7, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie częściej ( $p < 0,05$ ) wywoływało wystąpienie:**

- zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki,
- obrzęku w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki,
- bólu w miejscu iniekcji po 1. i 2. dawce szczepionki,
- drażliwości po 1., 2., 3. dawce szczepionki,
- zaburzeń snu po 1. dawce szczepionki [42].

Przeprowadzone obliczenia wskazują, że zastosowanie szczepionki PCV7, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w populacji:

- 14 dzieci spowoduje, że u 1 z nich wystąpi zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki,
  - 22 dzieci spowoduje, że u 1 z nich wystąpi obrzęk w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki,
  - 13 dzieci spowoduje, że u 1 z nich wystąpi ból w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki,
  - 19 dzieci spowoduje, że u 1 z nich wystąpi ból w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki,
  - 10 dzieci spowoduje, że u 1 z nich wystąpi drażliwość po 1. dawce szczepionki,
  - 9 dzieci spowoduje, że u 1 z nich wystąpi drażliwość po 2. dawce szczepionki,
  - 15 dzieci spowoduje, że u 1 z nich wystąpi drażliwość po 3. dawce szczepionki,
  - 12 dzieci spowoduje, że u 1 z nich wystąpią zaburzenia snu po 1. dawce szczepionki
- w okresie obserwacji 4 dni po szczepieniu.

**Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania:**

- ciężkiego działania niepożądanego,
- zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 2. i 3. dawce szczepionki,
- obrzęku w miejscu iniekcji po 2. i 3. dawce szczepionki,
- bólu w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki,
- utraty apetytu, wymiotów, biegunki, wysypki, ospałości po 1., 2. i 3. dawce szczepionki,
- zaburzeń snu po 2. i 3. dawce szczepionki,
- ospałości po 1., 2. dawce szczepionki [42].

### **5.2.2. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom wykonywanych w trzech dawkach (szczepienie pierwotne) do 5. miesiąca życia oraz dawki uzupełniającej w 2. roku życia włączono wyniki 5 badań klinicznych [13]-[19], [20], [21], [22]-[31], [32]-[41].

Ze względu na podobne metody przeprowadzenia badań, podobną populację oraz te same analizowane punkty końcowe możliwe było wykonanie meta-analizy danych dla badań [13]-[19], [21], [22]-[31], [32]-[41]:

- ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową [13]-[14], [23],
- ryzyka wystąpienia epizodu zapalenia ucha środkowego [16], [26], [32],
- ryzyka wystąpienia epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego [26], [32],
- ryzyka wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po kolejnych dawkach szczepionki [13], [21],
- ryzyka wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po kolejnych dawkach szczepionki [13], [21],
- ryzyka wystąpienia gorączki  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  po kolejnych dawkach szczepionki [13], [21].

#### **5.2.2.1. Skuteczność kliniczna/ immunogenność szczepionki PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej**

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom wykonywanych w trzech dawkach (szczepienie pierwotne) do 5. miesiąca życia oraz dawki uzupełniającej w 2. roku życia włączono wyniki 3 badań klinicznych [13]-[19], [22]-[31], [32]-[41], opisanych w referencjach [13], [14], [15], [16]; [23], [26], [30], [31]; [32], [33], [34], [35], [36], [40], [41]. W badaniach [20], [21] oceniano jedynie profil bezpieczeństwa.

Analizowano następujące punkty końcowe:

- ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową (analiza ITT) [13]-[14], [23],
- ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową (analiza grupy zaszczepionej 4 razy - pełny cykl szczepień, analiza PP) [13]-[14], [23],
- ryzyko wystąpienia co najmniej jednego epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego w długim okresie obserwacji (do 4.-5. roku życia; analiza PP) [34],
- ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego z wysiękiem bez ostrej infekcji (analiza PP) [33],
- ryzyko wystąpienia pneumokokowego zapalenia ucha środkowego (analiza ITT) [13], [14],
- ryzyko wystąpienia pneumokokowego zapalenia ucha środkowego (analiza grupy zaszczepionej 4 razy - pełny cykl szczepień; analiza PP) [13], [14],
- ryzyko wystąpienia pneumokokowego zapalenia płuc z wykryciem serotypów obecnych w

szczepionce (analiza ITT) [15],

- ryzyko braku serokonwersji (brak przeciwciał IgG i IgA skierowanych przeciwko antygenom pneumokokowym obecnym w szczepionce) [36],
- ryzyko nosicielstwa serotypów pneumokoków zawartych w szczepionce (analiza PP) [31],
- ryzyko nabycia serotypów pneumokoków zawartych w szczepionce (analiza PP) [30],
- ryzyko wystąpienia epizodu zapalenia ucha środkowego (analiza PP) [16], [26], [32],
- ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego (analiza PP) [26], [32],
- ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez szczep pneumokokowy obecny w szczepionce (analiza PP) [32],
- ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego (analiza PP) [35],
- ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego z wykryciem serotypów obecnych w szczepionce (analiza PP) [35],
- ryzyko wystąpienia nawrotu ostrego zapalenia ucha środkowego (analiza *intention-to-treat*) [40],
- ryzyko konieczności tympanostomii (analiza ITT i PP) [41].

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub z inną szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**Tabela 17. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw meningokokom (MCV) [13]-[14], [15], [23] lub szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV) [33], [34]; 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których analizowano poszczególne punkty końcowe.**

Analizowany parametr kliniczny	Badanie	Grupa badana PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p <sup>**</sup>	RR [CI 95%] <sup>**</sup>	NNT [CI 95%] <sup>**</sup>
Inwazyjna choroba pneumokokowa* (analiza <i>intention-to-treat</i> )	[13][14]	3/ 18 927 (0,02)**	49/ 18 941 (0,26)**	<0,05	0,06 [0,02; 0,19]	412 [306; 569]
	[23]	9/ 2 974 (0,30)**	18/ 2 818 (0,64)**	>0,05	0,47 [0,22; 1,03]	-
	<b>Meta-analiza [13]-[14], [23]</b>					
	Suma	12/ 21 901 (0,05)	67/ 21 759 (0,31)	0,11	0,18 [0,02; 1,49]	-
Inwazyjna choroba pneumokokowa* (analiza <i>per protocol</i> /grupy z 4 szczepieniami)	[13][14]	1/ 10 940 (0,009)**	39/ 10 995 (0,355)**	<0,05	0,03 [0,00; 0,15]	290 [211; 405]
	[23]	5/ 2 472 (0,202)**	12/ 2 283 (0,526)**	>0,05	0,39 [0,14; 1,05]	-
	<b>Meta-analiza [13]-[14], [23]</b>					
	Suma	6/ 13 412 (0,04)	51/ 13 278 (0,38)	0,16	0,11 [0,01; 2,33]	-
Wystąpienie ≥1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego w okresie obserwacji do 4.-5. roku życia# (analiza <i>per protocol</i> )	[34]	271**/ 403 (67,3)	257**/ 353 (72,7)	>0,05	0,92 [0,84; 1,01]	-
Zapalenie ucha środkowego z wysiękiem płynu - bez ostrej infekcji (analiza <i>per protocol</i> )	[33]	49**/ 801 (6,1)	49**/ 801 (6,1)	>0,05	1,00 [0,68; 1,46]	-
Pneumokokowe zapalenie ucha środkowego ^ (analiza <i>intention-to-treat</i> )	[13][14]	6/ 18 927 (0,03)**	17/ 18 941 (0,09)**	<0,05	0,35 [0,14; 0,87]	1 723 [867; 10 859]
Pneumokokowe zapalenie ucha środkowego (analiza grupy po 4 dawkach szczepionki; <i>per protocol</i> )	[13][14]	4*/ 10 940 (0,04)	12*/ 10 995 (0,11)	<0,05	0,34 [0,11; 0,98]	1 378 [633; 78512]
Pneumokokowe zapalenie płuc z wykryciem serotypów występujących w szczepionce (analiza <i>intention-to-treat</i> )	[15]	1/ 18 926 (0,005)**	8/ 18 942 (0,042)**	<0,05	0,13 [0,02; 0,77]	2 707 [1272; 12995]

\* definiowaną jako wykrycie antygenów pneumokokowych w normalnie jałowych płynach ustrojowych. \*\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ analiza płynu ze spontanicznie pękniętej błony bębenkowej ucha.

**Zastosowanie w grupie badanej szczepionki PCV7, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia:**

- zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez szczepy pneumokoków obecne w szczepionce (p<0,05) [13], [14],
- pneumokokowego zapalenia ucha środkowego w populacji dzieci, u których nastąpiło spontaniczne pęknięcie błony bębenkowej i wysięk z ucha środkowego (p<0,05) [13], [14],
- pneumokokowego zapalenia płuc wywołanego przez serotyp obecny w szczepionce (p<0,05) [15].

Obliczenia wskazują, że zastosowanie szczepionki PCV7, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków, w populacji:

- 1 723 dzieci pozwoli uniknąć u 1 z nich wystąpienia zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez szczepy pneumokoków obecne w szczepionce w okresie obserwacji do 1. roku życia,
- 1 378 dzieci pozwoli zapobiec u 1 z nich wystąpienia pneumokokowego zapalenia ucha środkowego w okresie obserwacji do 1. roku życia,
- 2 707 dzieci pozwoli uniknąć u 1 z nich wystąpienia pneumokokowego zapalenia płuc w okresie obserwacji do 1. roku życia.

Meta-analiza 2 badań [13]-[19] i [22]-[31] opisanych w referencjach [13]-[14], [23] wykazała, że zastosowanie w grupie badanej szczepionki PCV7, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków (grupa kontrolna), **nie wpływało istotnie statystycznie** na ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową ( $p > 0,05$ ; *Cochran*  $Q=9,12$ ,  $df=1$ ,  $p=0,003$ ) w okresie obserwacji do 2. roku życia szczepionych dzieci (analiza ITT,  $p > 0,05$ , *Cochran*  $Q=9,12$ ,  $df=1$ ,  $p=0,003$  oraz analiza PP (pełny cykl szczepień, schemat 3+1),  $p > 0,05$ , *Cochran*  $Q=7,45$ ,  $df=1$ ,  $p=0,006$ ).

W badaniu klinicznym [32]-[41] wykazano, że zastosowanie w grupie badanej szczepionki PCV7, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w grupie kontrolnej, **nie wpływało istotnie statystycznie** na ryzyko wystąpienia:

- co najmniej 1 epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego w długim okresie obserwacji do 4-5. roku życia dzieci ( $p > 0,05$ ) [34],
- zapalenia ucha środkowego z wysiękiem, bez jednoczesnej ostrej infekcji ( $p > 0,05$ ) w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące [33].

Analiza kliniczna dla skoniugowanej pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub z inną szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**Tabela 18. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw meningokokom (MCV) [16], [26] lub szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV) [32], [35]; 4 dawki) – n - liczba epizodów zapalenia ucha środkowego; N - liczba zaszczepień.**

Analizowany parametr kliniczny	Badanie	Grupa badana PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p**	RR [CI 95%]**	NNT [CI 95%]**	
Wystąpienie epizodu zapalenia ucha (analiza <i>per protocol</i> )	[26]	785/ 1 696* (46,3)**	816/ 1 728* (47,2)**	>0,05	0,98 [0,91; 1,05]	-	
	[16]	42 678^/ 70 859* (60,2)**	46 453^/ 70 931* (65,5)**	<0,05	0,92 [0,91; 0,93]	20 [18; 22]	
	[32]	1 251/ 3 324* (37,6)**	1 345/ 3 324* (40,5)**	<0,05	0,93 [0,88; 0,99]	36 [20; 208]	
	Meta-analiza [16], [26], [32]						
	Suma	44 714/75 879 (58,9)	48 614/ 75 983 (64,0)	0,0001	0,92 [0,91; 0,93]	20 [19; 22]	
Wystąpienie epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego^^ (analiza <i>per protocol</i> )	[26]	706/1 696* (41,6)**	736/ 1 728* (42,6)**	>0,05	0,98 [0,90; 1,06]	-	
	[32]	1 251/3 324* (37,6)**	1 345/ 3 324* (40,5)**	<0,05	0,93 [0,88; 0,99]	36 [20; 208]	
	Meta-analiza [26], [32]						
	Suma	1 957/ 5 020 (39,0)	2 081/ 5 052 (41,2)	0,03	0,95 [0,90; 0,99]	46 [25; 342]	
Ostre zapalenie ucha środkowego spowodowane przez szczep obecny w szczepionce (analiza <i>per protocol</i> )	[32]	107/ 3 324* (3,2)**	250/ 3 324* (7,5)**	<0,05	0,43 [0,34; 0,53]	24 [19; 31]	
Zapalenie ucha środkowego# (analiza <i>per protocol</i> )	[35]	1 364/ 3 340* (40,8)**	1 345/ 3 324* (40,5)**	>0,05	1,01 [0,95; 1,07]	-	
Ostre zapalenie ucha środkowego z wykryciem serotypów występujących w szczepionce# (analiza <i>per protocol</i> )		110/ 3 340* (3,3)**	250/ 3 324* (7,5)**	<0,05	0,44 [0,35; 0,54]	24 [19; 32]	

\* jeżeli nie podano dokładnej liczby zaszczepień, przyjęto na potrzeby analizy, że wszystkie dzieci zostały zaszczepione w pełnym cyklu szczepień. \*\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ zsumowane dane dla wszystkich dzieci niezależnie od wieku. ^^ zdefiniowane przez lekarza jako ostre zapalenie ucha środkowego lub obustronne zapalenie ucha środkowego [26] lub jako zmiany w obrazie błony bębenkowej (kolor, ustawienie, ruchomość) i co najmniej 1 z następujących objawów: gorączka, ból ucha, drażliwość, biegunka, wymioty, ostre zapalenie przewodu słuchowego zewnętrznego niespowodowane zapaleniem ucha zewnętrznego lub inne objawy infekcji dróg oddechowych [32]. # szczepionka PCV7 zawierała inne białko nośnikowe – OMPC.

Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że **stosowanie szczepionki PCV7, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia:**

- epizodu zapalenia ucha środkowego ( $p < 0,0001$ ; *Cochran Q*=3,14; *df*=2;  $p=0,21$ ),
- ostrego epizodu zapalenia ucha środkowego ( $p=0,03$ ; *Cochran Q*=0,96; *df*=1;  $p=0,33$ ).

Obliczenia wskazują, że zastosowanie szczepionki PCV7, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w populacji:

- 20 dzieci spowoduje, że u 1 z nich można będzie uniknąć wystąpienia epizodu zapalenia ucha środkowego w okresie obserwacji do 3. roku życia dzieci,
- 46 dzieci spowoduje, że 1 z nich uniknie wystąpienia epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego w okresie obserwacji do 2. roku życia dzieci.

**Zastosowanie w grupie badanej szczepionki PCV7, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia:**

- ostrego zapalenia ucha środkowego, spowodowanego przez serotyp pneumokokowy obecny w szczepionce PCV7 zawierającej białko nośnikowe CRM<sub>197</sub> ( $p < 0,05$ ) [32],
- ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez serotyp obecny w szczepionce PCV7 zawierającej białko nośnikowe OMPC ( $p < 0,05$ ) [35].

Obliczenia wskazują, że należy zastosować szczepionkę PCV7, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków, w populacji:

- 24 dzieci, aby u 1 z nich zapobiec wystąpieniu ostrego zapalenia ucha środkowego, wywołanego przez serotyp pneumokokowy obecny w szczepionce PCV7 zawierającej białko nośnikowe CRM<sub>197</sub>,
- 24 dzieci w celu uniknięcia u 1 z nich wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez szczepy pneumokoków obecne w szczepionce PCV7 zawierającej białko nośnikowe OMPC,

w okresie obserwacji do 2. roku życia.

W badaniu klinicznym [32]-[41] **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy analizowanymi grupami (szczepionka PCV7 zawierająca białko nośnikowe OMPC vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych) odnośnie do ryzyka wystąpienia zapalenia ucha środkowego ( $p > 0,05$ ) [35].

**Tabela 19. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV); 4 dawki) – ryzyko wystąpienia epizodu nawrotu ostrego zapaleniem ucha środkowego (analiza *intention-to-treat*) [40].**

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana PCV7 [n]	Grupa kontrolna [n]	Skuteczność szczepionki, VE [95% CI]
Ostre zapalenie ucha środkowego	1. epizod	548	587	10 [-1; 20]
	2. epizod	366	402	11 [-3; 23]
	3. epizod	248	250	1 [-18; 17]
	4. epizod	160	158	-1 [-27; 19]
	5. epizod	88	75	-19 [-62; 13]
	6. epizod	38	29	-29 [-110; 20]
	7. epizod	15	19	22 [-53; 60]



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana PCV7 [n]	Grupa kontrolna [n]	Skuteczność szczepionki, VE [95% CI]
Ostre zapalenie ucha środkowego wywołane serotypem pneumokoka obecnego w szczepionce	8. epizod	7	8	13 [-141; 68]
	1. epizod	109	196	48 [34; 59]
	2. epizod	22	70	70 [51; 81]
	3. epizod	3	19	84 [47; 95]
	4. epizod	1	6	83 [-38; 98]

Wyniki analizy wskazują na niewielki wpływ szczepienia szczepionką PCV7 w zakresie zapobiegania nawrotom ostrego zapalenia ucha środkowego [40].

**Tabela 20. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV); 4 dawki) – ryzyko tympanostomii u dzieci z ostrym zapaleniem ucha środkowego w wieku 2-13 lat; n – liczba dzieci, u których tympanostomia była konieczna, N – liczba zaszczepionych dzieci (analiza *intention-to-treat* i *per protocol*) [41].**

Analizowany parametr kliniczny		Analiza	Grupa badana PCV7 [n/N (%*)]	Grupa kontrolna [n/N (%*)]	Wskaźnik ryzyka tympanostomii (na 100 osobo-lat)	Skuteczność szczepionki, VE [95% CI]
Ryzyko tympanostomii – dzieci w wieku 2-5 lat	PCV7 <sub>CRM</sub>	ITT	111/ 822	169/ 822	3,39	34 [1; 52]
	PCV7 <sub>OMPC</sub> (ogółem)^		160/ 830		4,83	6 [-28; 31]
	PCV7 <sub>OMPC</sub>	PP	122/ 641		4,77	9 [-28; 36]
Ryzyko tympanostomii – dzieci w wieku 6-13 lat	PCV7 <sub>CRM</sub>	ITT	b.d.	b.d.	0,63	-13 [-137; 46]
	PCV7 <sub>OMPC</sub> (ogółem)^		b.d.		0,57	-2 [-123; 54]
	PCV7 <sub>OMPC</sub>	PP	b.d.		0,49	b.d.

^ 641 dzieci otrzymało jako dawkę przypominającą szczepionkę PCV7<sub>OMPC</sub>, a 189 dzieci otrzymało jako dawkę przypominającą nieskoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionkę polisacharydową. b.d. - brak danych.

Wyniki analizy wskazują, że **szczepionka PCV7<sub>CRM</sub> istotnie statystycznie (p<0,05) zredukowała ryzyko tympanostomii u dzieci w wieku 2-5 lat.** W przypadku szczepionki PCV7<sub>OMPC</sub> nie zaobserwowano istotnego statystycznie (p>0,05) efektu. Analiza nie wykazała również wpływu szczepienia szczepionką PCV7 na ryzyko tympanostomii u starszych dzieci w wieku 6-13 lat [41].

5.2. Szczepionka 7-walentna (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych

**Tabela 21. Analiza immunogenności oraz wpływu na nosicielstwo pneumokoków szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV) [30], [31], [36]; 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których analizowano poszczególne punkty końcowe.**

Analizowany parametr kliniczny		Badanie	Grupa badana PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Ryzyko braku serokonwersji przeciwciał klasy IgG (analiza <i>per protocol</i> )	Anty-6B	[36]	27/ 32 (84)	29/ 29 (100)	>0,05	0,84 [0,69; 1,01]	-
	Anty-14		28/ 32 (87)	29/ 29 (100)	>0,05	0,88 [0,73; 1,04]	-
	Anty-19F		28/ 32 (87)	28/ 29 (97)	>0,05	0,91 [0,74; 1,08]	-
	Anty-23F		30/ 32 (94)	28/ 29 (97)	>0,05	0,97 [0,82; 1,14]	-
Ryzyko braku serokonwersji przeciwciał klasy IgA (analiza <i>per protocol</i> )	Anty-6B		1/ 32 (3,0)	3/ 29 (10,0)	>0,05	0,30 [0,04; 1,99]	-
	Anty-14		1/ 32 (3,0)	2/ 29 (7,0)	>0,05	0,45 [0,06; 3,31]	-
	Anty-19F		1/ 32 (3,0)	2/ 29 (7,0)	>0,05	0,45 [0,06; 3,31]	-
	Anty-23F		7/ 32 (22,0)	10/ 29 (34,0)	>0,05	0,63 [0,28; 1,41]	-
Nosicielstwo serotypów występujących w szczepionce (analiza <i>per protocol</i> )	12-23 miesiące^	[31]	19/ 468 (4,1)*	16/ 281 (5,7)*	>0,05	0,71 [0,38; 1,35]	-
	≥24 miesięcy^		29/ 468 (6,2)*	32/ 281 (11,4)*	<0,05	0,54 [0,34; 0,88]	20 [11; 91]
Ryzyko nabycia serotypów występujących w szczepionce (analiza <i>per protocol</i> )		[30]	24/ 326 (7,4)	36/ 266 (13,5)	<0,05	0,54 [0,33; 0,88]	17 [9; 78]

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ okres od ostatniego szczepienia. # definiowane jako stwierdzenie nieprawidłowego obrazu błony bębenkowej, sugerującego obecność płynu w uchu środkowym; dodatkowo stwierdzono obecność co najmniej jednego z listy objawów: gorączka, ból ucha, drażliwość, biegunka, wymioty, wysięk z ucha, inne symptomy infekcji układu oddechowego.

**Zastosowanie w grupie badanej szczepionki PCV7, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko nosicielstwa:**

- serotypów pneumokoków występujących w szczepionce [31],
- nowych serotypów pneumokoków występujących w szczepionce [30].

Obliczenia wskazują, że zastosowanie szczepionki PCV7, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków, w populacji:

- 20 dzieci pozwoli uniknąć u 1 z nich nosicielstwa pneumokoków zawartych w szczepionce PCV7 w okresie co najmniej 24 miesięcy od ostatniego szczepienia,
- 17 dzieci pozwoli zapobiec u 1 z nich nabycia nosicielstwa nowych serotypów pneumokoków obecnych w szczepionce PCV7 w okresie obserwacji do 2. roku życia.

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

W badaniu klinicznym [32]-[41] wykazano, że zastosowanie w grupie badanej szczepionki PCV7, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w grupie kontrolnej, **nie wpływało istotnie statystycznie** na ryzyko:

- braku serokonwersji przeciwciał klasy IgG i IgA przeciw serotypom: 6B., 14., 19F. oraz 23F., w długim okresie obserwacji do 4.-5. roku życia ( $p > 0,05$ ) [36],
- nosicielstwa serotypów pneumokoków obecnych w szczepionce w okresie 12-23 miesięcy po ostatnim szczepieniu ( $p > 0,05$ ) [31].

### 5.2.2.2. Profil bezpieczeństwa stosowania szczepionki PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych

Do analizy włączono wyniki 4 badań klinicznych [13]-[19], [20], [21], [32]-[41], przedstawionych w referencjach [13], [20], [21], [32] i [35].

#### **Ciężkie działanie niepożądane**

Do analizy punktu końcowego (wystąpienie ciężkiego działania niepożądanego) włączono wyniki 2 opublikowanych badań klinicznych przedstawionych w referencjach [21], [32] i [35]. Meta-analiza była możliwa jedynie dla wyników uwzględnionych w publikacjach [21] i [32], ponieważ referencja [35] różniła się od pozostałych zastosowanym białkiem nośnikowym w szczepionce. W badaniu [21] szczepionkę PCV7 porównywano ze szczepionką HBV (szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B), okres obserwacji wyniósł 3 dni po szczepieniu. W badaniu opisanym w publikacjach [32] i [35] szczepionkę PCV7 porównywano również ze szczepionką HBV (szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B), ale szczepionka PCV7 zawierała białko nośnikowe CRM<sub>197</sub> (toksoid błonicy) w referencji [32] lub białko nośnikowe OMPC (toksoid tężcowy) w referencji [35]. Białka nośnikowe mają na celu zwiększenie immunogenności szczepionki, z tego względu uzyskane wyniki mogą być różne dla szczepionek zawierających różne białka nośnikowe. Okres obserwacji wyniósł 7 dni po szczepieniu.

Tabela poniżej przedstawia wyniki badań klinicznych [21], [32]-[41] z referencji [21], [32], [35] dotyczące analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 22. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV); 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło ciężkie działanie niepożądane.**

Analizowany parametr	Badanie	Grupa badana PCV7 [n/N (%)*]	Grupa kontrolna [n/N (%)*]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]
Ciężkie działanie niepożądane	[32]**	6/ 831 (0,72)	4/ 831 (0,48)	>0,05	1,50 [0,46; 4,93]	-
	[21]**	6/ 138 (4,3)	2/ 121 (1,7)	>0,05	2,63 [0,62; 11,27]	-
Meta-analiza [21], [32]						

5.2. Szczepionka 7-walentna (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych

Analizowany parametr	Badanie	Grupa badana PCV7 [n/N (%)*]	Grupa kontrolna [n/N (%)*]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]
	Suma	12/ 969 (1,2)	6/ 952 (0,6)	0,20	1,89 [0,71; 5,03]	-
	[35]***	3/ 835 (0,36)	4/ 831 (0,48)	>0,05	0,75 [0,19; 2,97]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. \*\* szczepionka PCV7 zawierała białko nośnikowe – CRM<sub>197</sub>, \*\*\* szczepionka PCV7 zawierała białko nośnikowe – OMPC. Okres obserwacji 3 dni [21] lub 7 dni [32], [35].

**Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy analizowanymi grupami (grupa badana otrzymująca szczepionkę PCV7 i grupa kontrolna otrzymująca szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych) odnośnie do ryzyka wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego w okresie obserwacji do 3-7 dni po szczepieniu (szczepionka PCV7 zawierająca białko nośnikowe CRM<sub>197</sub> p=0,20; Cochran Q=0,30; df=1; p=0,59 [21], [32] oraz szczepionka PCV7 zawierająca białko nośnikowe OMPC [35]).

### Zaczerwienienie w miejscu iniekcji

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki trzech opublikowanych badań klinicznych [13]-[19], [20], [21], opisane w referencjach [13], [20], [21].

Nie przeprowadzono meta-analizy danych z referencji [20], ponieważ jest ono subanalizą badania [13]-[19], ponadto, dotyczyło efektów szczepienia dzieci w wieku 12-15 miesięcy szczepionką MMR (szczepionka przeciw odrze, śwince i różyczce) podaną równocześnie ze szczepionką PCV7 (dawka uzupełniająca) lub po upływie 2 tygodni od szczepienia szczepionką MMR. Przeprowadzono natomiast meta-analizę wyników badań z referencji [13] i [21].

**Tabela 23. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepionka przeciw meningokokom (MCV) [13], szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV) [21], szczepionka przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR) [20]; 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło zaczerwienienie w miejscu iniekcji szczepionki.**

Analizowana dawka szczepionki	Badanie	Grupa badana PCV7 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna [n*/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji z podziałem na poszczególne dawki szczepienia						
Dawka 1.	[13]	1 893/ 18 927 (10,0)	1 231/ 18 941 (6,5)	<0,05	1,54 [1,44; 1,65]	29 [25; 34]
	[21]	68/ 173 (39,3)	50/ 166 (30,1)	>0,05	1,30 [0,97; 1,76]	-
	Meta-analiza [13], [21]					
	Suma	1 961/ 19 100 (10,3)	1 281/ 19 107 (6,7)	<0,001	1,53 [1,43; 1,64]	29 [25; 34]
Dawka 2.	[13]	1 992/ 17 174 (11,6)	1 307/ 17 196 (7,6)	<0,051	1,53 [1,43; 1,63]	26 [22; 30]
	[21]	73/ 172 (42,4)	60/ 165 (36,4)	>0,05	1,17 [0,90; 1,53]	-
	Meta-analiza [13], [21]					
	Suma	2 065/ 17 346 (11,9)	1 367/ 17 361 (7,9)	0,01	1,38 [1,07; 1,78]	25 [22; 30]
Dawka 3.	[13]	2 148/ 15 565 (13,8)	1 445/ 15 536 (9,3)	<0,05	1,48 [1,39; 1,58]	23 [20; 27]
	[21]	63/ 170 (37,1)	54/ 163 (33,1)	>0,05	1,12 [0,84; 1,50]	-
	Meta-analiza [13], [21]					
	Suma	2 211/ 15 735 (14,1)	1 499/ 15 699 (9,5)	0,03	1,34 [1,02; 1,75]	23 [20; 27]
Dawka 4.	[13]	1 192/ 10 940 (10,9)	495/ 10 995 (4,5)	<0,05	2,42 [2,19; 2,68]	16 [15; 18]
	[21]	71/ 138 (51,4)	46/ 121 (38,0)	<0,05	1,35 [1,03; 1,80]	8 [4; 80]
	Meta-analiza [13], [21]					

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Analizowana dawka szczepionki	Badanie	Grupa badana PCV7 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna [n*/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
	Suma	1 263/ 11 078 (11,4)	541/ 11 116 (4,9)	0,04	1,84 [1,03; 3,26]	16 [14; 18]
	[20]	25/ 319 (7,8)	19/ 281 (6,8)	>0,05	1,16 [0,66; 2,05]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. Okres obserwacji 3 dni [13], [20] lub 4 dni [21].

Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że **stosowanie szczepionki PCV7, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie zwiększało ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po każdej z 4 dawek:**

- 1. dawka (p<0,001; *Cochran Q*=1,13; df=1; p=0,29),
- 2. dawka (p=0,01; *Cochran Q*=3,68; df=1; p=0,05),
- 3. dawka (p=0,03; *Cochran Q*=3,42; df=1; p=0,06),
- 4. dawka (p=0,04; *Cochran Q*=15,01; df=1; p<0,001),

w okresie obserwacji 3-4 dni po szczepieniu [13] i [21]. Obliczenia pokazują, że podanie szczepionki PCV7, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że u 1 dziecka na:

- 29 dzieci wystąpi zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki,
- 25 dzieci wystąpi zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki,
- 23 dzieci wystąpi zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki,
- 16 dzieci wystąpi zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki,

w okresie obserwacji 3-4 dni po szczepieniu.

W referencji [20] **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki (p>0,05).

### **Obrzęk w miejscu iniekcji**

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki dwóch opublikowanych badań klinicznych [13]-[19], [21] z referencji [13], [21].

**Tabela 24. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepionka przeciw meningokokom (MCV) [13], szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV) [21]); 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił obrzęk w miejscu iniekcji szczepionki.**

Analizowana dawka szczepionki	Badanie	Grupa badana PCV7 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna [n*/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Obrzęk w miejscu iniekcji z podziałem na poszczególne dawki						
Dawka 1.	[13]	1 855/ 18 927 (9,8)	796/ 18 941 (4,2)	<0,05	2,33 [2,15; 2,53]	18 [17; 20]
	[21]	39/ 173 (22,5)	23/ 166 (13,9)	<0,05	1,63 [1,03; 2,60]	12 [6; 222]
	Meta-analiza [13], [21]					
	Suma	1 894/ 19 100 (9,9)	819/ 19 107 (4,3)	<0,001	2,31 [2,14; 2,50]	18 [17; 20]
Dawka 2.	[13]	2 061/ 17 174 (12,0)	877/ 17 196 (5,1)	<0,05	2,35 [2,18; 2,54]	15 [14; 16]

## 5.2. Szczepionka 7-walentna (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych

Analizowana dawka szczepionki	Badanie	Grupa badana PCV7 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna [n*/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
	[21]	50 /172 (29,1)	35/ 165 (21,2)	>0,05	1,37 [0,95; 2,00]	-
	Meta-analiza [13], [21]					
	Suma	2 111/ 17 346 (12,2)	912/ 17 361 (5,3)	0,02	1,86 [1,10; 3,14]	15 [14; 16]
Dawka 3.	[13]	1 619/ 15 565 (10,4)	1 072/ 15 536 (6,9)	<0,05	1,51 [1,40; 1,62]	29 [25; 35]
	[21]	45/ 170 (26,5)	31/ 163 (19,0)	>0,05	1,39 [0,93; 2,09]	-
	Meta-analiza [13], [21]					
	Suma	1 664/ 15 735 (10,6)	1 103/ 15 699 (7,0)	<0,001	1,50 [1,40; 1,62]	29 [25; 35]
Dawka 4.	[13]	1 324/ 10 940 (12,1)	495/ 10 995 (4,5)	<0,05	2,69 [2,43; 2,97]	14 [13; 15]
	[21]	51/ 138 (37,0)	36/ 121 (29,8)	0,22	1,24 [0,88; 1,77]	-
	Meta-analiza [13], [21]					
	Suma	1 375/ 11 078 (12,4)	531/ 11 116 (4,8)	0,12	1,86 [0,87; 3,98]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. Okres obserwacji 3 dni [13] lub 4 dni [21].

Meta-analiza wykazała, że **stosowanie szczepionki PCV7 w grupie badanej, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych stosowanej w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie zwiększało ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po 3 pierwszych dawkach:**

- 1. dawka ( $p < 0,001$ ; *Cochran Q*=2,20; *df*=1;  $p=0,14$ ),
- 2. dawka ( $p=0,02$ ; *Cochran Q*=7,67; *df*=1;  $p=0,01$ ),
- 3. dawka ( $p < 0,001$ ; *Cochran Q*=0,15; *df*=1;  $p=0,70$ ),

w okresie obserwacji 3-4 dni po szczepieniu [13] i [21]. Obliczenia pokazują, że podanie szczepionki PCV7, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że u 1 dziecka na:

- 18 dzieci wystąpi obrzęk w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki,
- 15 dzieci wystąpi obrzęk w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki,
- 29 dzieci wystąpi obrzęk w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki,

w okresie obserwacji 3-4 dni po szczepieniu.

**Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki ( $p=0,12$ ; *Cochran Q*=17,44; *df*=1;  $p < 0,001$ ) [13] i [21].

### **Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$**

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki opublikowanych badań klinicznych [13]-[19], [20], [21], z referencji [13], [20], [21].

Przeprowadzono meta-analizę danych z badań [13], [21], dotyczących ryzyka wystąpienia gorączki co najmniej  $38^{\circ}\text{C}$  po każdej kolejnej dawce szczepionki. W meta-analizie nie uwzględniono danych z badania [20], ponieważ jest ono subanalizą badania [13]-[19].

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**Tabela 25. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepionka przeciw meningokokom (MCV) [13], szczepionka przeciw odrze, śwince, różyczce (MMR) [20], szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B [21]; 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła gorączka  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  po kolejnych szczepieniach.**

Analizowana dawka szczepionki	Badanie	Grupa badana PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po kolejnych szczepieniach z podziałem na poszczególne dawki						
Dawka 1.	[13]	709/ 4 695* (15,1)	710/ 7 553* (9,4)	<0,05	1,61 [1,46; 1,77]	18 [15; 23]
	[21]	74*/ 173 (42,8)	40*/ 166 (24,0)	<0,05	1,78 [1,30; 2,45]	6 [4; 12]
	Meta-analiza [13], [21]					
	Suma	783/ 4 868 (16,1)	750/ 7 719 (9,7)	0,001	1,62 [1,47; 1,78]	16 [14; 20]
Dawka 2.	[13]	556/ 2 326* (23,9)	507/ 4 651* (10,9)	<0,05	2,19 [1,97; 2,45]	8 [7; 10]
	[21]	85*/ 172 (49,4)	46*/ 165 (27,9)	<0,05	1,77 [1,34; 2,38]	5 [4; 9]
	Meta-analiza [13], [21]					
	Suma	641/ 2 498 (25,7)	553/ 4 816 (11,5)	<0,001	2,14 [1,93; 2,37]	8 [7; 9]
Dawka 3.	[13]	461/ 2 414* (19,1)	414/ 3 508* (11,8)	<0,05	1,62 [1,43; 1,83]	14 [11; 19]
	[21]	57*/ 170 (33,5)	30*/ 163 (18,4)	<0,05	1,82 [1,25; 2,69]	7 [5; 18]
	Meta-analiza [13], [21]					
	Suma	518/ 2 584 (20,0)	444/ 3 671 (12,1)	<0,001	1,64 [1,46; 1,84]	13 [11; 17]
Dawka 4.	[13]	224/ 1 067* (21,0)	230/ 1 353* (17,0)	0,01	1,23 [1,05; 1,46]	26 [14; 117]
	[21]	67*/ 138 (48,6)	47*/ 121 (38,8)	>0,05	1,25 [0,95; 1,67]	-
	Meta-analiza [13], [21]					
	Suma	291/ 1 205 (24,1)	277/ 1 474 (18,8)	0,004	1,24 [1,07; 1,43]	19 [12; 45]
	[20]	27*/ 323 (8,4)	15*/ 318 (4,7)	>0,05	1,77 [0,97; 3,24]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. Okres obserwacji 2 dni [13], 3 dni [20] lub 4 dni [21].

Meta-analiza wykazała, że stosowanie szczepionki PCV7 w grupie badanej, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych stosowanej w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie zwiększało ryzyko wystąpienia gorączki po każdej z 4 dawek:

- 1. dawka ( $p=0,001$ ; *Cochran Q*=0,34;  $df=1$ ;  $p=0,56$ ),
- 2. dawka ( $p<0,001$ ; *Cochran Q*=1,83;  $df=1$ ;  $p=0,18$ ),
- 3. dawka ( $p<0,001$ ; *Cochran Q*=0,33;  $df=1$ ;  $p=0,57$ ),
- 4. dawka ( $p=0,004$ ; *Cochran Q*=0,001;  $df=1$ ;  $p=0,94$ ),

w okresie obserwacji 2-4 dni po szczepieniu [13] i [21]. Obliczenia pokazują, że podanie szczepionki PCV7, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje, że u 1 dziecka na:

- 16 dzieci wystąpi gorączka po 1. dawce szczepionki,
- 8 dzieci wystąpi gorączka po 2. dawce szczepionki,
- 13 dzieci wystąpi gorączka po 3. dawce szczepionki,
- 19 dzieci wystąpi gorączka po 4. dawce szczepionki,

w okresie obserwacji 2-4 dni po szczepieniu.

W referencji [20] **nie wykazano istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia gorączki co najmniej 38°C po podaniu dawki uzupełniającej ( $p>0,05$ ).

### **Ryzyko wystąpienia innych działań niepożądanych**

Do analizy punktu końcowego włączono wyniki opublikowanych badań klinicznych [13]-[19], [20], [21] z referencji [13], [20], [21].

Nie przeprowadzono meta-analizy danych, ponieważ badanie [20] jest subanalizą badania [13]-[19].

**Tabela 26. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV) [21], szczepionka przeciw meningokokom (MCV) [13], szczepionka przeciw odrze, śwince, różyczce (MMR) [20]; 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane.**

Analizowana dawka	Referencja	Grupa badana PCV7 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna [n*/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
<b>Ból w miejscu iniekcji</b>						
Dawka 1.	[21]	44/ 173 (25,4)	29/ 166 (17,5)	>0,05	1,46 [0,96; 2,21]	-
Dawka 2.		37/ 172 (21,5)	25/ 165 (15,2)	>0,05	1,42 [0,90; 2,25]	-
Dawka 3.		27/ 170 (15,9)	17/ 163 (10,4)	>0,05	1,52 [0,87; 2,67]	-
Dawka 4.		52/ 138 (37,7)	27/ 121 (22,3)	<0,05	1,69 [1,15; 2,52]	7 [4; 24]
<b>Nadwrażliwość w miejscu iniekcji</b>						
Dawka 1.	[13]	3 388/ 18 927 (17,9)	3 390/ 18 941 (17,9)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]	-
Dawka 2.		3 332/ 17 174 (19,4)	2 579/ 17 196 (15,0)	<0,05	1,29 [1,23; 1,36]	23 [20; 28]
Dawka 3.		2 288/ 15 565 (14,7)	1 911/ 15 536 (12,3)	<0,05	1,20 [1,13; 1,26]	42 [32; 61]
Dawka 4.	[13]	2 549/ 10 940 (23,3)	1 693/ 10 995 (15,4)	<0,05	1,51 [1,43; 1,60]	13 [12; 15]
	[20]	46/ 314 (14,7)	44/ 281 (15,7)	>0,05	0,94 [0,64; 1,37]	-
<b>Ospałość</b>						
Dawka 1.	[21]	77/ 173 (44,5)	72/ 166 (43,1)	>0,05	1,03 [0,81; 1,31]	-
Dawka 2.		71/ 172 (41,3)	54/ 165 (32,7)	>0,05	1,26 [0,95; 1,68]	-
Dawka 3.		55/ 170 (32,4)	43/ 163 (26,4)	>0,05	1,23 [0,88; 1,72]	-
Dawka 4.		62/ 138 (44,9)	38/ 121 (31,4)	<0,05	1,43 [1,04; 1,98]	8 [5; 62]
<b>Drażliwość</b>						
Dawka 1.	[21]	64/ 173 (37,0)	54/ 166 (32,3)	>0,05	1,14 [0,85; 1,53]	-
Dawka 2.		63/ 172 (36,6)	52/ 165 (31,5)	>0,05	1,16 [0,86; 1,57]	-
Dawka 3.		54/ 170 (31,8)	37/ 163 (22,7)	>0,05	1,40 [0,98; 2,01]	-
Dawka 4.		58/ 138 (42,0)	38/ 121 (31,4)	>0,05	1,34 [0,97; 1,87]	-
<b>Utrata apetytu</b>						
Dawka 1.	[21]	43/ 173 (24,9)	38/ 166 (22,8)	>0,05	1,09 [0,74; 1,59]	-
Dawka 2.		48/ 172 (27,9)	30/ 165 (18,2)	<0,05	1,53 [1,03; 2,30]	11 [6; 141]
Dawka 3.		25/ 170 (14,7)	19/ 163 (11,7)	>0,05	1,26 [0,73; 2,19]	-
Dawka 4.		48/ 138 (34,8)	30/ 121 (24,8)	>0,05	1,40 [0,96; 2,07]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. Okres obserwacji 3 dni [13], [20] lub 4 dni [21].

**Zastosowanie szczepionki PCV7 w grupie badanej, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie zwiększało ryzyko wystąpienia:**

- bólu w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki [21],
- nadwrażliwości w miejscu iniekcji po 2., 3., 4. dawce szczepionki [13],



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

- ospałości po 4. dawce szczepionki [21],
- utraty apetytu po 2. dawce szczepionki [21]

3-4 dni po podaniu szczepionki. Obliczono, że podanie szczepionki PCV7, w miejsce szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, spowoduje u 1 dziecka w populacji:

- 7 dzieci wystąpienie bólu w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki w okresie obserwacji 4 dni po szczepieniu,
- 23 dzieci wystąpienie nadwrażliwości w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki w okresie obserwacji 3 dni po szczepieniu,
- 42 dzieci wystąpienie nadwrażliwości w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki w okresie obserwacji 3 dni po szczepieniu,
- 13 dzieci wystąpienie nadwrażliwości w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki w okresie obserwacji 3 dni po szczepieniu
- 8 dzieci wystąpienie ospałości po 4. dawce szczepionki w okresie obserwacji 4 dni po szczepieniu
- 11 dzieci wystąpienie utraty apetytu po 2. dawce szczepionki w okresie obserwacji 4 dni po szczepieniu.

**Nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia:

- bólu w miejscu iniekcji po 1., 2., 3. dawce szczepionki [21],
- nadwrażliwości w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki [13] i po 4. dawce szczepionki [20],
- ospałości po 1., 2., 3. dawce szczepionki [21],
- drażliwości po 1., 2., 3., 4. dawce szczepionki [21],
- utraty apetytu po 1., 3., 4. dawce szczepionki [21].

### **5.2.3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji ogólnej**

W 2 randomizowanych badaniach klinicznych [42]-[43] i [44]-[45] wykazano, że szczepionka PCV7 podawana w schemacie trzech dawek (szczepienie pierwotne), w porównaniu do szczepionki niezawierającej w swoim składzie antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie zwiększyła ( $p < 0,05$ ) odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. mierzone w teście ELISA, co dowodzi immunogenności szczepionki PCV7. **Zatem, spełniała ona swoją funkcję indukowania odpowiedzi odpornościowej u zaszczepionych dzieci.**

W randomizowanych badaniach klinicznych [13]-[19], [20], [21], [22]-[31], [32]-[41] wykazano również skuteczność kliniczną/ immunogenność pełnego cyklu szczepień szczepionką PCV7, trzech

dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia oraz dawka uzupełniająca do 2. roku życia.

Meta-analiza danych z badań wykazała, że stosowanie szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7 (z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub> – toksoid błoniczy) prowadziło do istotnego statystycznie obniżenia ( $p < 0,05$ ) ryzyka wystąpienia: epizodu zapalenia ucha środkowego w populacji dzieci do 3. roku życia [16], [26], [32] oraz ostrego zapalenia ucha środkowego w populacji dzieci do 2. roku życia [26], [32], w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych. Ponadto, analiza wyników pojedynczych badań wykazała, że podawanie szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7 prowadziło do istotnej statystycznie redukcji ( $p < 0,05$ ) ryzyka wystąpienia: ostrego zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez serotyp obecny w szczepionce w populacji dzieci do 2. roku życia [32], zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez serotyp obecny w szczepionce w populacji dzieci do 1. roku życia (analiza ITT) [13]-[14] oraz do redukcji nosicielstwa serotypów pneumokoków występujących w szczepionce w okresie co najmniej 24 miesięcy po szczepieniu i zmniejszenia ryzyka nabycia nosicielstwa nowych serotypów pneumokoków obecnych w szczepionce w populacji dzieci do 2. roku życia [31]. **Zatem, zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7 było klinicznie skuteczne w zapobieganiu zachorowaniom na zapalenie ucha środkowego oraz redukowało nosicielstwo pneumokoków.**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia: epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego w długim okresie obserwacji (do 4-5. roku życia) [34], zapalenia ucha środkowego z wysiękiem i bez stwierdzenia ostrej infekcji (w okresie obserwacji wynoszącym 24 miesiące) [33], zapalenia ucha środkowego spowodowanego przez serotyp obecny w szczepionce w populacji dzieci do 1. roku życia (analiza grupy dzieci, które otrzymały pełen cykl 4 szczepień) [13]-[14], pneumokokowego zapalenia płuc - jednak wynik znalazł się na granicy istotności statystycznej (trend na korzyść szczepionki przeciw pneumokokowej) [15], braku serokonwersji (brak przeciwciał IgG lub IgA skierowanych przeciwko antygenom pneumokokowym obecnym w szczepionce), jedynym wyjątkiem były przeciwciała IgG anty-6B w długim okresie obserwacji (do 4.-5. roku życia; istotnie statystycznie mniejsze ryzyko braku serokonwersji w grupie szczepionej PCV7) [36].

Wykazano również, że stosowanie szczepionki PCV7 (z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub> – toksoid błoniczy), w porównaniu do szczepionki, która nie zawiera antygenów pneumokokowych, nie zmniejszało istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) ryzyka zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową w populacji dzieci do 2. roku życia (analiza ITT i PP) [13]-[14], [23].

Stosowanie szczepionki PCV7 (z białkiem nośnikowym OMPC – toksoid tężcowy), w porównaniu do szczepionki, która nie zawiera antygenów pneumokokowych, nie wpływało istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) na ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego, ale istotnie statystycznie zmniejszało

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego wywołanego przez serotyp obecny w szczepionce w okresie obserwacji do 2. roku życia [35]. **Zatem, zastosowanie szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7 z białkiem nośnikowym OMPC było również skuteczne klinicznie w zapobieganiu zachorowaniom na zapalenie ucha środkowego.**

Dodatkowe analizy wykazały ograniczoną skuteczność kliniczną szczepionki PCV7 w zapobieganiu nawrotom ostrego zapalenia ucha środkowego [40]. Natomiast, wykazały istotną statystycznie ( $p < 0,05$ ) redukcję ryzyka tympanostomii u dzieci w wieku 2-5 lat szczepionych szczepionką PCV7<sub>CRM1</sub>, ale nie szczepionką PCV7<sub>OMPC</sub> ( $p > 0,05$ ). W grupie dzieci w starszym wieku (6-13 lat) nie stwierdzono istotnego statystycznie ( $p > 0,05$ ) wpływu szczepienia na ryzyko tympanostomii [41].

W zakresie profilu bezpieczeństwa wykazano w oparciu o wyniki badania [42]-[43], że szczepionka PCV7 podawana w schemacie szczepień pierwotnych 3+0, w porównaniu do szczepionki niezawierającej w swoim składzie antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie zmniejszała ( $p < 0,05$ ) ryzyko wystąpienia: gorączki po 1., 2., 3. dawce szczepionki 4 dni po każdym szczepieniu [42]. Natomiast, szczepionka PCV7, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie zwiększała ( $p < 0,05$ ) ryzyko wystąpienia: zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki, obrzęku w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki, bólu w miejscu iniekcji po 1. i 2. dawce szczepionki, drażliwości po 1., 2., 3. dawce szczepionki, zaburzeń snu po 1. dawce szczepionki, w okresie obserwacji 4 dni po zaszczepieniu [42].

W referencyjnym badaniu klinicznym [42]-[43] nie wykazano istotnej statystycznie różnicy ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia: zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 2. i 3. dawce szczepionki, obrzęku w miejscu iniekcji po 2. i 3. dawce szczepionki, bólu w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki, utraty apetytu, wymiotów, biegunki, wysypki, ospałości po 1., 2. i 3. dawce szczepionki, zaburzeń snu po 2. i 3. dawce szczepionki [42].

Natomiast, szczepionka PCV7 (z białkiem nośnikowym CRM<sub>197</sub> – toksoid błoniczy) stosowana w schemacie szczepień 3+1, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) zwiększała ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, takich jak: zaczerwienienie w miejscu iniekcji oraz gorączka co najmniej 38°C po podaniu każdej dawki szczepionki [13], [21]. Ponadto, szczepionka PCV7 istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) zwiększała ryzyko wystąpienia pewnych działań niepożądanych, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, ale tylko w przypadku niektórych dawek (ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji: dawka 4. [21], ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji: dawki 1., 2., 3. [13], [21], ryzyko wystąpienia nadwrażliwości w miejscu iniekcji: dawki 2., 3., 4. [13], ryzyko wystąpienia ospałości: dawka 4. [21], ryzyko utraty apetytu: dawka 2. [21]).

5.2. Szczepionka 7-walentna (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych

6. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej

7. Szczepionka PCV7 w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej

---

**Wymienione powyżej działania niepożądane są jednak typowe również dla innych szczepionek i zwykle szybko ustępują.**

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia: ciężkiego działania niepożądanego [21], [32], bólu w miejscu iniekcji (3 pierwsze dawki) [21], obrzęku w miejscu iniekcji (dawka 4.) [13], [21], nadwrażliwości w miejscu iniekcji (dawka 1.) [13], ospałości (3 pierwsze dawki) [21], drażliwości (wszystkie dawki) [21], utraty apetytu (dawki 1., 3., 4.) [21], zaczerwienienia w miejscu iniekcji (dawka 4.) [20], obrzęku w miejscu iniekcji (dawka 4.) [20], gorączki co najmniej 38°C (dawka 4.) [20]. **Zatem, stosowanie szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7 było równie bezpieczne dla dzieci, co podawanie innych szczepionek, niezawierających antygenów pneumokokowych.**

Stosowanie szczepionki PCV7 (z białkiem nośnikowym OMPC – toksoid tężcowy), w porównaniu do szczepionki, która nie zawiera antygenów pneumokokowych, nie wpływało istotnie statystycznie na ryzyko wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego [35]. **Zatem, podawanie szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7 z białkiem nośnikowym OMPC było również bezpieczne dla dzieci.**

#### **6. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej**

Nie odnaleziono żadnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), które pozwoliłyby na bezpośrednie lub pośrednie porównanie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki 10-walentnej Synflorix® (PHiD-CV) względem szczepionki 7-walentnej Prevenar® (PCV7) w populacji ogólnej w dwudawkowym schemacie szczepień (2+1), w ramach przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych oraz materiałów uzyskanych od Zamawiającego opracowanie.

#### **7. Szczepionka PCV7 w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie 2+1 w populacji ogólnej**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano jedno randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne [46]-[48] z zastosowaniem szczepionki PCV7 przeciwko pneumokokom, podawanej w dwóch różnych schematach:

- schemat 2+1 – szczepionka podawana w 4., 6. i 12. miesiącu życia,

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

- schemat 3+1 - szczepionka podawana w 2., 4., 6. i 12. miesiącu życia.

Wyniki dotyczące immunogenności szczepionki PCV7 podano dla populacji PPA, czyli populacji dzieci poddanych szczepieniu, dla których są dostępne dane dotyczące immunogenności szczepionki. Mediana okresu obserwacji wyniosła 1 miesiąc od szczepienia. Nie podano danych dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania szczepionki PCV7, podawanej w schematach 3+1 lub 2+1 porównywanych w badaniu [46]-[47]. Badanie opisano w trzech pełnotekstowych publikacjach [46]-[48].

### 7.1. Immunogenność szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 2+1

W analizie wzięto pod uwagę następujące parametry kliniczne:

- odsetek dzieci osiągających minimalne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  po 2. i 3. dawce szczepionki oraz  $>1,0 \mu\text{g/mL}$  po 3. i 4. dawce szczepionki) stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 3. i 4. dawce szczepionki dla schematu 3+1 oraz po 2. i 3. dawce szczepionki dla schematu 2+1 mierzone w teście ELISA,
- ryzyko wykrycia serotypów pneumokokowych po zaszczepieniu (analiza nosicielstwa).

#### 7.1.1. Immunogenność szczepionki PCV7 po 3. dawce podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 po 2. dawce podawanej w schemacie 2+1

##### Minimalne stężenie ochronne $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ analizowanych przeciwciał

Do analizy surogatu włączono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego [46]-[48] opisane w referencji [46].

**Tabela 27. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [46].**

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PCV7 3 dawki [n*/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 2 dawki [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Anty-4	143/ 145 (98,6)	152/ 157 (96,8)	$>0,05$	1,02 [0,98; 1,07]	-
Anty-6B	130/ 145 (89,7)	96/ 157 (61,1)	$<0,05$	1,47 [1,29; 1,70]	4 [3; 6]
Anty-9V	140/ 145 (96,6)	146/ 157 (93,0)	$>0,05$	1,04 [0,98; 1,10]	-
Anty-14	136/ 145 (93,8)	141/ 157 (89,8)	$>0,05$	1,04 [0,97; 1,12]	-
Anty-18C	136/ 145 (93,8)	143/ 157 (91,1)	$>0,05$	1,03 [0,96; 1,10]	-
Anty-19F	132/ 145 (91,0)	140/ 157 (89,2)	$>0,05$	1,02 [0,94; 1,10]	-
Anty-23F	128/ 145 (88,3)	110/ 157 (70,1)	$<0,05$	1,26 [1,12; 1,43]	6 [4; 11]

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

W badaniu referencyjnym [46]-[48] wykazano, że **zastosowanie w grupie badanej trzech dawek szczepionki PCV7, w porównaniu z dwiema dawkami w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) zwiększyło odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie**

7.1. Immunogenność szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 2+1

**ochronne przeciwciał anty-6B i anty-23F.** Obliczono, że zastosowanie trzech dawek szczepionki PCV7, zamiast dwóch dawek, wśród:

- 4 dzieci spowoduje, że 1 z nich osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6B,
- 6 dzieci spowoduje, że 1 z nich osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-23F, w okresie obserwacji 1 miesiąca po podaniu ostatniej dawki szczepionki [46].

Wykazano również brak **istotnych statystycznie różnic** ( $p > 0,05$ ) w zakresie immunogenności szczepionki PCV7 mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne pozostałych analizowanych przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) przeciw serotypom: 4., 9V., 14., 18C., 19F. [46].

### 7.1.2. Immunogenność szczepionki PCV7 po 4. dawce podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 po 3. dawce podawanej w schemacie 2+1

#### Minimalne stężenie ochronne $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$ analizowanych przeciwciał

Do analizy surogatu włączono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego [46]-[48] opisane w referencji [46].

**Tabela 28. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $> 1,0 \mu\text{g/mL}$  (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [46].**

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PCV7 4 dawki [n*/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 3 dawki [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Anty-4	132/ 145 (91,0)	146/ 155 (94,2)	$>0,05$	0,97 [0,90; 1,03]	-
Anty-6B	135/ 145 (93,1)	137/ 155 (88,4)	$>0,05$	1,05 [0,98; 1,14]	-
Anty-9V	134/ 145 (92,4)	147/ 155 (94,8)	$>0,05$	0,97 [0,91; 1,04]	-
Anty-14	143/ 145 (98,6)	152/ 155 (98,1)	$>0,05$	1,01 [0,97; 1,05]	-
Anty-18C	132/ 145 (91,0)	137/ 155 (88,4)	$>0,05$	1,03 [0,95; 1,12]	-
Anty-19F	129/ 145 (89,0)	140/ 155 (90,3)	$>0,05$	0,98 [0,91; 1,07]	-
Anty-23F	139/ 145 (95,9)	142/ 155 (91,6)	$>0,05$	1,05 [0,99; 1,12]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Po zastosowaniu szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** ( $p > 0,05$ ) w jej immunogenności mierzonej na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ( $> 1,0 \mu\text{g/ml}$ ) wszystkich analizowanych przeciwciał przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. [46].

### 7.1.3. Immunogenność szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 2+1

#### Analiza nosicielstwa pneumokoków

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Najczęściej wykrywanymi serotypami pneumokoków u dzieci przed pierwszym szczepieniem były serotypy: 6B., 19F., 23F. Po upływie 1 miesiąca od zakończenia pierwotnych szczepień oceniono ponownie nosicielstwo u dzieci w wieku 7 miesięcy [47].

**Tabela 29. Analiza wpływu szczepionki PCV7 (3 dawki) w porównaniu z PCV7 (2 dawki) na nosicielstwo pneumokoków – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g}/\text{mL}$  (przeciw antygenom pneumokokowym serotypu: 6B., 19F., 23F.) [47].**

Analizowane przeciwciała	Grupa badana PCV7 Nosiciele [n*/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 Nie-nosiciele [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Schemat 3+1 (szczepienie pierwotne w wieku 2, 4 i 6 miesięcy)					
Anty-6B	6/ 16 (38)	255/ 285 (89)	<0,05	0,42 [0,21; 0,69]	2 [2; 4]
Anty-19F	7/ 13 (54)	274/ 288 (95)	<0,05	0,57 [0,31; 0,81]	3 [2; 6]
Anty-23F	6/ 10 (60)	251/ 291 (71)	<0,05	0,70 [0,36; 0,97]	4 [2; 39]
Schemat 2+1 (szczepienie pierwotne w wieku 4 i 6 miesięcy)					
Anty-6B	6/ 21 (29)	90/ 136 (66)	<0,05	0,43 [0,21; 0,77]	3 [2; 7]
Anty-19F	4/ 9 (44)	136/ 148 (92)	<0,05	0,48 [0,21; 0,80]	3 [2; 6]
Anty-23F	2/ 4 (50)	108/ 153 (71)	>0,05	0,71 [0,21; 1,23]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

W badaniu referencyjnym [46]-[48] wykazano, że **odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw serotypom 6B. lub 19F. lub 23F. w grupie nosicieli tych serotypów był istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszy w porównaniu do grupy niebędącej nosicielami tych serotypów przed szczepieniem**, po zastosowaniu szczepionki PCV7 w 3 dawkach [47]. Przeprowadzone obliczenia wykazały, że szczepionka PCV7 podana:

- 2 dzieci będących nosicielami pneumokoków serotypu 6B. spowoduje, że 1 z nich nie osiągnie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał anty-6B,
- 3 dzieci będących nosicielami pneumokoków serotypu 19F. spowoduje, że 1 z nich nie osiągnie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał anty-19F,
- 4 dzieci będących nosicielami pneumokoków serotypu 23F. spowoduje, że 1 z nich nie osiągnie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał anty-23F,

w okresie obserwacji 1 miesiąca po 3. dawce szczepionki.

Podobnie, **odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw serotypom 6B. lub 19F. w grupie nosicieli tych serotypów był istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniejszy w porównaniu do grupy niebędącej nosicielami tych serotypów przed szczepieniem**, po zastosowaniu szczepionki PCV7 w 2 dawkach [47]. Obliczono, że zastosowanie szczepionki PCV7 u 3 dzieci będących nosicielami pneumokoków serotypów 6B. lub 19F. spowoduje, że 1 z nich nie osiągnie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał anty-6B lub anty-19F. w okresie obserwacji 1 miesiąca po 2. dawce szczepionki.

Wykazano również **brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ )** pomiędzy analizowanymi

7.1. Immunogenność szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 2+1

7.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 2+1

---

grupami (nosiciele vs nie-nosiciele pneumokoków serotypu 23F.) w zakresie immunogenności szczepionki PCV7 podawanej w 2 dawkach, a mierzonej za pomocą odsetka dzieci osiagających minimalne ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał przeciw serotypowi 23F. ( $p > 0,05$ ) w teście ELISA.

Najczęściej identyfikowanymi w badaniu [46]-[48] serotypami pneumokoków, wchodzącymi w skład szczepionki PCV7, były serotypy: 19F. (N=105), 6B. (N=89), 23F. (N=77), 14. (N=58), 18C. (N=22), 9V. (N=21), 4. (N=7) oraz serotyp nieobecny w szczepionce PCV7 - 6A. (N=141). Serotypy 6A. i 6B. stanowiły 44,2% wszystkich nowych zasiedleń przez pneumokoki. Stwierdzono trend ( $p = 0,079$ ) w kierunku mniejszego ryzyka nabycia pneumokoków serotypów obecnych w szczepionce PCV7 w grupie dzieci w wieku 7-12 miesięcy szczepionych w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w porównaniu do schematu szczepień pierwotnych 2+0, ale po podaniu dawki uzupełniającej trend odwrócił się na korzyść szczepienia w schemacie 2+1 względem schematu 3+1. W czasie trwania badania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) między analizowanymi grupami (dziećmi szczepionymi w schemacie 3+1 vs 2+1) w odniesieniu do zasiedleń przez serotypy pneumokoków nieobecne w szczepionce PCV7 [48].

Ponadto, powszechność nosicielstwa pneumokoków serotypów obecnych w szczepionce była istotnie statystycznie mniejsza ( $p < 0,05$ ) u dzieci w wieku 7-12 miesięcy, 13-30 miesięcy oraz 19-30 miesięcy szczepionych w schemacie 3+1 i 2+1 w porównaniu do schematu szczepień pierwotnych 2+0, oraz obserwowano trend w kierunku mniejszego ryzyka zasiedlenia u dzieci szczepionych w schemacie 3+1 względem schematu 2+1. W przypadku serotypów pneumokoków nieobecnych w szczepionce PCV7 powszechność nosicielstwa była istotnie statystycznie większa ( $p < 0,05$ ) u dzieci szczepionych w schemacie 3+1 i 2+1 w porównaniu do schematu szczepień pierwotnych 2+0 do wieku 18 miesięcy [48].

## **7.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 2+1**

W badaniu klinicznym [46]-[48] nie podano żadnych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa.

## **7.3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 3+1 w porównaniu do szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 2+1**

W randomizowanym badaniu referencyjnym [46]-[48] wykazano, że zastosowanie trzech dawek szczepionki PCV7, w porównaniu do dwóch dawek szczepionki PCV7, nie wiązało się z istotnymi



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnicami odnośnie do immunogenności szczepionki mierzonej w teście ELISA za pomocą odsetka dzieci osiągających minimalne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 9V., 14., 18C., 19F. W badaniu wykazano również, że zastosowanie trzech dawek szczepionki PCV7, w porównaniu z dwiema dawkami, istotnie statystycznie zwiększyło ( $p < 0,05$ ) odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6B i anty-23F [46]. Oznacza to, że **trzy dawki szczepionki PCV7 są nieco bardziej immunogenne w porównaniu do dwóch dawek podanych dzieciom przed ukończeniem 6. miesiąca życia.**

Z kolei, zastosowanie czterech dawek szczepionki PCV7, w porównaniu do trzech dawek, wykazało brak istotnych statystycznie ( $p > 0,05$ ) różnic w odniesieniu do immunogenności szczepionki ocenianej za pomocą odsetka dzieci osiągających minimalne ( $> 1,0 \mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [46]. **Zatem, szczepionka PCV7 podawana w schemacie 3+1 jest równie immunogenna, jak szczepionka PCV7 podawana w schemacie 2+1, indukując pożądaną odpowiedź układu odpornościowego u zaszczepionych dzieci w zakresie produkcji przeciwciał skierowanych przeciw antygenom wszystkich serotypów pneumokoków zawartych w szczepionce.**

#### **8. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka**

Przegląd medycznych baz danych oraz materiałów uzyskanych od Zamawiającego opracowanie wykazał brak badań klinicznych (randomizowanych i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), które pozwoliłyby bezpośrednio lub pośrednio porównać efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną/ immunogenność i profil bezpieczeństwa) szczepionki 10-walentnej Synflorix<sup>®</sup> (PHiD-CV) względem szczepionki 7-walentnej Prevenar<sup>®</sup> (PCV7) w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka w analizowanym trzydawkowym schemacie szczepień.

##### **8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano następujące badania kliniczne, przeprowadzone z udziałem populacji dzieci z określonych grup ryzyka:

8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

---

- randomizowane badanie kliniczne [17] porównujące zastosowanie szczepionki PCV7 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1 w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie przed 38. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie z masą urodzeniową poniżej 2 500 g,
- randomizowane badanie kliniczne [52] dotyczące zastosowania szczepionki PCV7 w schemacie 3+1 lub 2+1 (zależnie od wieku dzieci przy pierwszym szczepieniu) w porównaniu z brakiem szczepienia w populacji dzieci z przebyłym co najmniej 1 ostrym zapaleniem ucha środkowego,
- nierandomizowane badanie kliniczne [53] porównujące zastosowanie szczepionki PCV7 w schemacie 3+1 lub 2+1 lub 2+0 (zależnie od wieku dzieci przy pierwszym szczepieniu) w populacji dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym z brakiem szczepienia w populacji dzieci zdrowych.

Ze względu na ograniczoną liczbę danych zawartych w tych badaniach klinicznych, co jest konsekwencją trudności z przeprowadzaniem badań na niewielkich populacjach dzieci z określonych grup ryzyka, w niniejszej analizie uwzględniono również porównania populacji dzieci z grupy ryzyka (grupa badana) z populacją ogólną dzieci (grupa kontrolna) otrzymujących szczepionkę PCV7. W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano:

- randomizowane badanie kliniczne [17], w którym porównano zastosowanie szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie przed 38. tygodniem ciąży z dziećmi urodzonymi o czasie oraz dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500 g z dziećmi o prawidłowej masie urodzeniowej,
- nierandomizowane badanie kliniczne [49] dotyczące populacji dzieci urodzonych przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie, otrzymujących szczepionkę PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0,
- nierandomizowane badanie kliniczne [50] przeprowadzone w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży względem dzieci urodzonych o czasie, otrzymujących szczepionkę PCV7 w schemacie 2+1,
- randomizowane badanie kliniczne [51] dotyczące populacji dzieci urodzonych przedwcześnie w średnio 27. tygodniu ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych przedwcześnie w średnio 32. tygodniu ciąży, otrzymujących szczepionkę PCV7 w schemacie 3+1,
- nierandomizowane badanie kliniczne [54] porównujące populację dzieci zakażonych wirusem HIV względem dzieci niezakażonych, otrzymujących szczepionkę PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 lub 2+0 lub 1+0 (zależnie od wieku dzieci przy pierwszym szczepieniu),
- nierandomizowane badanie kliniczne [55] porównujące populację dzieci zakażonych wirusem HIV lub niezakażonych, ale których matki są zakażone wirusem HIV, względem dzieci niezakażonych, otrzymujących szczepionkę PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0.

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

Ze względu na istotne różnice dotyczące: metodyki badań (badania randomizowane i nierandomizowane), stosowania różnych schematów szczepień (3+1, 3+0, 2+1) oraz charakterystyki populacji (wiek dzieci), nie było możliwe przeprowadzenie agregacji wyników wymienionych wyżej badań klinicznych.

Zgodnie z aktualnym Programem Szczepień Ochronnych na rok 2013 [194], szczepienia przeciw pneumokokom są obowiązkowe w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży. Jednak, z powodu ograniczonej liczby badań klinicznych odpowiadających założeniom niniejszej analizy włączono do niej również badania dotyczące zastosowania szczepionki PCV7 w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie w 27.-38. tygodniu ciąży.

#### **8.1.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji dzieci urodzonych przed 38. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie z masą urodzeniową poniżej 2 500 g**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do opracowania wyniki randomizowanego badania klinicznego [17] (analiza ta jest częścią większego badania o akronimie NCKP - *Northern California Kaiser Permanente*, którego wyniki, dotyczące populacji ogólnej szczepionej w schemacie 3+1 szczegółowo przedstawiono w rozdziale 5.2.). Wyniki dotyczące porównania szczepionki PCV7 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w subpopulacji dzieci urodzonych przedwcześnie przed 38. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie z masą urodzeniową poniżej 2 500 g przedstawiono w pełnotekstowej publikacji [17].

Analizowano następujące schematy immunoprofilaktyczne (szczepienia w schemacie 3+1 w 2., 4., 6. i 12.-15. miesiącu życia):

- zastosowanie szczepionki PCV7 - szczepionka 7-walentna, skoniugowana,
- zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepionka przeciw meningokokom).

W analizie uwzględniono również porównanie:

- dzieci urodzonych przedwcześnie przed 38. tygodniem ciąży z dziećmi urodzonymi o czasie (w co najmniej 38. tygodniu ciąży),
  - dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500 g z dziećmi o prawidłowej masie urodzeniowej (co najmniej 2 500 g),
- otrzymujących szczepionkę PCV7.

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej/ immunogenności podano dla populacji ITT (ang. *Intention-*

8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

*to-Treat*), czyli populacji dzieci poddanych szczepieniu oraz PP (ang. *Per Protocol*), czyli populacji dzieci poddanych szczepieniu, dla których są dostępne dane dotyczące immunogenności szczepionki (nie dla wszystkich dzieci poddanych szczepieniu były one dostępne). Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PPA, czyli dzieci, z których każde przyjęło co najmniej jedną dawkę szczepionki. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 1 miesiąc po szczepieniu [17].

#### **8.1.1.1. Skuteczność kliniczna szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 38. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie z masą urodzeniową poniżej 2 500 g**

#### **Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej**

Tabela 30. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których zdiagnozowano inwazyjną chorobę pneumokokową [17].

Analizowany parametr kliniczny	Populacja	Grupa badana PCV7 [n/N (%)*]	Grupa kontrolna [n/N (%)*]	Wartość p*	Peto OR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Inwazyjna choroba pneumokokowa (analiza <i>intention-to-treat</i> )	dzieci z masą rodzeniową <2 500g	0/ 875 (0,0)	6/ 881 (0,68)	<0,05	0,14 [0,03; 0,67]	147 [68; 413]
	dzieci urodzone <38. tygodniem ciąży	0/ 2 166 (0,0)	9/ 2 174 (0,41)	<0,05	0,14 [0,04; 0,50]	242 [128; 459]

\* wartości obliczone przez autorów analizy. W przypadku niewystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

W badaniu referencyjnym [17] wykazano, że **zastosowanie szczepionki PCV7, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, u dzieci z niedowagą urodzeniową** (poniżej 2 500 gramów przy porodzie) **istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej** ( $p < 0,05$ ). Obliczono, że zastosowanie szczepionki PCV7, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w populacji 147 dzieci spowoduje, że u 1 z nich można będzie uniknąć wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej w okresie obserwacji 1 roku po ostatnim szczepieniu.

**Analiza populacji dzieci urodzonych przedwcześnie przed 38. tygodniem ciąży również wykazała, że zastosowanie szczepionki PCV7, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie zmniejszyło ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej** ( $p < 0,05$ ) [17]. Przeprowadzone obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PCV7, zamiast szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w populacji 242 dzieci spowoduje, że u 1 z nich można będzie zapobiec wystąpieniu inwazyjnej choroby pneumokokowej w okresie obserwacji 1 roku po ostatnim szczepieniu.

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

### 8.1.1.2. Immunogenność szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 38. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie z masą urodzeniową poniżej 2 500 g

W ramach badania [17] przeprowadzono dodatkową analizę dotyczącą odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ ) mierzone w teście ELISA w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 38. tygodniem ciąży) w porównaniu z grupą dzieci urodzonych o czasie oraz w populacji dzieci z niedowagą urodzeniową (poniżej 2 500 g) względem populacji dzieci o prawidłowej masie urodzeniowej.

#### Minimalne stężenie ochronne $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ analizowanych przeciwciał

*Populacja dzieci z niedowagą urodzeniową (poniżej 2 500 g) versus populacja dzieci z prawidłową masą urodzeniową*

**Tabela 31. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500 g w porównaniu do dzieci o prawidłowej masie urodzeniowej, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$  (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [17].**

Analizowane przeciwciała	Grupa badana <2 500 g PCV7 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna >2 500g PCV7 [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Anty-4	6/ 6 (100)	144/ 146 (98,6)	>0,05	0,94 [0,55; 1,01]	-
Anty-6B	5/ 6 (83,3)	144/ 146 (98,6)	<0,05	0,84 [0,44; 0,99]	7 [2; 74]
Anty-9V	6/ 6 (100)	145/ 146 (99,3)	>0,05	0,94 [0,54; 1,002]	-
Anty-14	6/ 6 (100)	145/ 146 (99,3)	>0,05	0,94 [0,54; 1,002]	-
Anty-18C	6/ 6 (100)	142/ 146 (97,2)	>0,05	0,96 [0,55; 1,03]	-
Anty-19F	6/ 6 (100)	142/ 146 (97,3)	>0,05	0,96 [0,55; 1,03]	-
Anty-23F	6/ 6 (100)	140/ 146 (95,9)	>0,05	0,97 [0,56; 1,05]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

W uwzględnionym badaniu klinicznym [17] wykazano, że **zastosowanie w grupie badanej** (dzieci o masie urodzeniowej poniżej 2 500 g) **trzech dawek szczepionki PCV7, w porównaniu do trzech dawek szczepionki PCV7 w grupie kontrolnej** (dzieci o prawidłowej masie urodzeniowej), **istotnie statystycznie** ( $p > 0,05$ ) **zmniejszało odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne** ( $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ ) **przeciwciał anty-6B**. Obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PCV7 w populacji 7 dzieci o masie urodzeniowej poniżej 2 500 g, w porównaniu do dzieci o prawidłowej masie urodzeniowej, spowoduje, że 1 z nich nie osiągnie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał anty-6B w okresie obserwacji 1 miesiąca po ostatnim szczepieniu.

Ponadto, w badaniu [17] stwierdzono **brak istotnej statystycznie różnicy** ( $p > 0,05$ ) pomiędzy ocenianymi grupami w odniesieniu do immunogenności szczepionki PCV7 mierzonej za pomocą

8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ ) pozostałych analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. Wszystkie dzieci o masie urodzeniowej poniżej 2 500 g osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne analizowanych przeciwciał, z wyjątkiem przeciwciał anty-6B [17].

Na uzyskane wyniki wpływ mogła wywrzeć niewielka liczba dzieci (N=6) o małej masie urodzeniowej (poniżej 2 500 g) uwzględniona w badaniu, utrudniająca wykrycie potencjalnie istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

*Populacja dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 38. tygodniem ciąży) versus populacja dzieci urodzonych o czasie*

**Tabela 32. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci urodzonych przedwcześnie przed 38. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$  (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [17].**

Analizowane przeciwciała	Grupa badana <38. tygodnia ciąży PCV7 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna $\geq 38$ . tygodnia ciąży PCV7 [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Anty-4	20/ 21 (95,2)	130/ 131 (99,2)	>0,05	0,96 [0,78; 1,01]	-
Anty-6B	20/ 21 (95,2)	129/ 131 (98,5)	>0,05	0,97 [0,78; 1,02]	-
Anty-9V	20/ 21 (95,2)	131/ 131 (100)	>0,05	0,94 [0,78; 1,001]	-
Anty-14	20/ 21 (95,2)	131/ 131 (100)	>0,05	0,94 [0,78; 1,001]	-
Anty-18C	20/ 21 (95,2)	128/ 131 (97,7)	>0,05	0,97 [0,79; 1,03]	-
Anty-19F	20/ 21 (95,2)	128/ 131 (97,7)	>0,05	0,97 [0,79; 1,03]	-
Anty-23F	21/ 21 (100)	125/ 131 (95,4)	>0,05	1,03 [0,85; 1,09]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

W badaniu referencyjnym [17] wykazano **porównywalną immunogenność** ( $p > 0,05$ ) szczepionki PCV7 między grupami (grupą badaną - dzieci urodzone przedwcześnie przed 38. tygodniem ciąży vs grupą kontrolną - dzieci urodzone o czasie), ocenianą za pomocą odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ ) wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.). Minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-23F osiągnęły wszystkie dzieci urodzone przed 38. tygodniem ciąży, a przeciwciał anty-9V i anty-14 osiągnęły wszystkie dzieci urodzone o czasie.

Na uzyskane wyniki wpłynąć mogła niewielka liczba dzieci (N=21) urodzonych przedwcześnie uwzględniona w badaniu, utrudniając wykazanie potencjalnie istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami.

**8.1.1.3. Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 38. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie z masą urodzeniową poniżej 2 500 g**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciwpneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciwpneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

W analizie wzięto pod uwagę ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych: gorączki powyżej 39°C, gorączki co najmniej 38°C, zaczerwienienia, obrzęku lub tkliwości w miejscu iniekcji, w okresie obserwacji wynoszącym 48 godzin od szczepienia.

### 8.1.1.3.1. Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 38. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie z masą urodzeniową poniżej 2 500 g

*Populacja dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 38. tygodniem ciąży)*

**Tabela 33. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły działania niepożądane w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 38. tygodniem ciąży w ciągu 48 godzin obserwacji [17].**

Analizowane działania niepożądane	Grupa badana PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Gorączka >39°C	36/ 1 592 (2,3)	25/ 1 583 (1,6)	>0,05	1,43 [0,87; 2,36]	-
Gorączka ≥38°C	493/ 1 592 (31,0)	394/ 1 583 (24,9)	<0,05	1,24 [1,11; 1,39]	17 [11; 34]
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	187/ 1 592 (12,0)	182/ 1 583 (11,9)	>0,05	1,02 [0,84; 1,24]	-
Obrzęk w miejscu iniekcji	182/ 1 592 (11,7)	117/ 1 583 (7,8)	<0,05	1,55 [1,24; 1,93]	25 [17; 50]
Tkliwość w miejscu iniekcji	394/ 1 592 (25,5)	302/ 1 583 (20,1)	<0,05	1,30 [1,14; 1,48]	18 [12; 36]

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

W badaniu klinicznym [17] odnotowano, że **zastosowanie szczepionki PCV7 w schemacie 3+1, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych (przed 38. tygodniem ciąży) istotnie statystycznie zwiększyło ( $p < 0,05$ ) ryzyko wystąpienia gorączki  $\geq 38^\circ\text{C}$ , obrzęku lub tkliwości w miejscu iniekcji.** Obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PCV7, w miejsce szczepionki kontrolnej, wśród:

- 17 dzieci spowoduje wystąpienie u 1 dziecka gorączki  $\geq 38^\circ\text{C}$ ,
- 25 dzieci spowoduje wystąpienie u 1 dziecka obrzęku w miejscu iniekcji,
- 18 dzieci spowoduje wystąpienie u 1 dziecka tkliwości w miejscu iniekcji

w okresie obserwacji 48 godzin od momentu szczepienia.

**Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych (przed 38. tygodniem ciąży) w zakresie wystąpienia takich działań niepożądanych jak: gorączka powyżej 39°C, zaczerwienienie w miejscu iniekcji.**

8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

#### *Populacja dzieci z niedowagą urodzeniową (poniżej 2 500 g)*

**Tabela 34. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły działania niepożądane w populacji dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500 g w ciągu 48 godzin obserwacji [17].**

Analizowane działania niepożądane	Grupa badana PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Gorączka >39°C	12/ 642 (1,9)	5/ 617 (0,8)	>0,05	2,31 [0,85; 6,25]	-
Gorączka ≥38°C	186/ 642 (29,0)	153/ 617 (24,8)	>0,05	1,17 [0,97; 1,40]	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	60/ 642 (9,6)	73/ 617 (12,3)	>0,05	0,79 [0,57; 1,09]	-
Obrzęk w miejscu iniekcji	66/ 642 (10,6)	46/ 617 (7,7)	>0,05	1,38 [0,96; 1,97]	-
Tkliwość w miejscu iniekcji	146/ 642 (23,7)	117/ 617 (19,9)	>0,05	1,20 [0,97; 1,49]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

W uwzględnionym badaniu klinicznym [17] **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** ( $p>0,05$ ) pomiędzy grupą stosującą szczepionkę PCV7 i grupą otrzymującą szczepionkę niezawierającą antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1 w populacji dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500 g odnośnie do częstości występowania takich działań niepożądanych jak: gorączka powyżej 39°C, gorączka co najmniej 38°C, zaczerwienienie, obrzęk lub tkliwość w miejscu iniekcji.

#### **8.1.1.3.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 38. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie z masą urodzeniową poniżej 2 500 g**

W ramach badania [17] przeprowadzono dodatkowe porównanie profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie (przed 38. tygodniem ciąży) w porównaniu z grupą dzieci urodzonych o czasie oraz populację dzieci z niedowagą urodzeniową (poniżej 2 500 g) względem populacji dzieci o prawidłowej masie urodzeniowej. W analizie wzięto pod uwagę ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych: gorączki powyżej 39°C, gorączki co najmniej 38°C, zaczerwienienia, obrzęku lub tkliwości w miejscu iniekcji, w okresie obserwacji wynoszącym 48 godzin od szczepienia.

#### *Dzieci urodzone przedwcześnie (przed 38. tygodniem ciąży) versus dzieci urodzone o czasie*

**Tabela 35. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły działania niepożądane w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 38. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie w ciągu 48 godzin obserwacji [17].**



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciwpneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciwpneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Analizowane działania niepożądane	Grupa badana <38. tygodnia ciąży PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna ≥38. tygodnia ciąży PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Gorączka >39°C	36/ 1 592 (2,3)	291/ 10 402 (2,8)	>0,05	0,81 [0,57; 1,13]	-
Gorączka ≥38°C	493/ 1 592 (31,0)	3 257/ 10 402 (31,3)	>0,05	0,99 [0,91; 1,07]	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	187/ 1 592 (12,0)	1 308/ 10 402 (13,0)	>0,05	0,93 [0,81; 1,08]	-
Obrzęk w miejscu iniekcji	182/ 1 592 (11,7)	1 137/ 10 402 (11,3)	>0,05	1,05 [0,90; 1,21]	-
Tkliwość w miejscu iniekcji	394/ 1 592 (25,5)	2 366/ 10 402 (23,6)	>0,05	1,09 [0,99; 1,19]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** ( $p>0,05$ ) po 3. dawce szczepionki PCV7 podawanej w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 pomiędzy analizowanymi grupami (dzieci przedwcześnie urodzone przed 38. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie) odnośnie do ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych jak: gorączka powyżej 39°C, gorączka co najmniej 38°C, zaczerwienienie, obrzęk oraz tkliwość w miejscu iniekcji [17].

*Dzieci o niedowadze urodzeniowej (poniżej 2 500 g) versus dzieci o prawidłowej masie urodzeniowej*

**Tabela 36. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły działania niepożądane w populacji dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500 g w porównaniu do dzieci o prawidłowej masie urodzeniowej w ciągu 48 godzin obserwacji [17].**

Analizowane działania niepożądane	Grupa badana <2 500g PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna ≥2 500 g PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Gorączka >39°C	12/ 642 (1,9)	315/ 11 352 (2,8)	>0,05	0,67 [0,38; 1,18]	-
Gorączka ≥38°C	186/ 642 (29,0)	3 564/ 11 352 (31,4)	>0,05	0,92 [0,81; 1,04]	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	60/ 642 (9,6)	1 435/ 11 352 (13,0)	<0,05	0,74 [0,58; 0,94]	31 [19; 138]
Obrzęk w miejscu iniekcji	66/ 642 (10,6)	1 253/ 11 352 (11,4)	>0,05	0,93 [0,74; 1,17]	-
Tkliwość w miejscu iniekcji	146/ 642 (23,7)	2 614/ 11 352 (23,8)	>0,05	0,99 [0,85; 1,14]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

W badaniu referencyjnym [17] **istotnie statystycznie rzadziej** ( $p<0,05$ ) **występowało zaczerwienienie w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki PCV7 podawanej w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500 g** (grupa badana), **w porównaniu do dzieci o prawidłowej masie urodzeniowej** (grupa kontrolna). Obliczono, że zastosowanie szczepionki PCV7 u 31 dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500 g, w porównaniu do dzieci o prawidłowej masie urodzeniowej, zapobiegnie wystąpieniu u 1 dziecka zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki w okresie obserwacji 48 godzin od momentu szczepienia.

**Brak istotnych statystycznie różnic** ( $p>0,05$ ) po podaniu 3. dawki szczepionki w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 pomiędzy analizowanymi grupami (dzieci z masą urodzeniową poniżej

8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

2 500 g w porównaniu do dzieci o prawidłowej masie urodzeniowej) w zakresie występowania takich działań niepożądanych jak: gorączka powyżej 39°C, gorączka co najmniej 38°C, obrzęk oraz tkliwość w miejscu iniekcji.

### 8.1.2. Szczepionka PCV7 w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie lub urodzonych o czasie

#### 8.1.2.1. Immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji dzieci urodzonych przed 37. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej wyniki nierandomizowanego badania [49] dotyczącego immunogenności szczepionki PCV7 (szczepionki 7-walentnej, skoniugowanej) w subpopulacji dzieci urodzonych przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie.

W badaniu stosowano schemat szczepienia 3+1, ponieważ jednak dawkę uzupełniającą stanowiło podanie polisacharydowej, nieskoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej PPV23, w niniejszej analizie nie uwzględniono wyników dotyczących dawki uzupełniającej. Wyniki z zakresu immunogenności podano dla populacji PP, czyli populacji dzieci poddanych szczepieniu, dla których są dostępne dane dotyczące immunogenności szczepionki; nie podano żadnych wyników dotyczących profilu bezpieczeństwa. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 1 miesiąc po szczepieniu [49].

W analizie wzięto pod uwagę odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) mierzone w teście ELISA.

**Tabela 37. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych co najmniej w 37. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [49].**

Analizowane przeciwciała	Grupa badana <37. tygodnia ciąży PCV7 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna $\geq 37$ . tygodnia ciąży PCV7 [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Anty-4	51/ 59 (86,0)	62/ 62 (100)	<0,05	0,87 [0,76; 0,95]	8 [5; 15]
Anty-6B	24/ 59 (41,0)	49/ 62 (79,0)	<0,05	0,51 [0,36; 0,70]	3 [2; 5]
Anty-9V	54/ 59 (92,0)	62/ 62 (100)	<0,05	0,92 [0,82; 0,996]	12 [6; 43]
Anty-14	55/ 59 (93,0)	60/ 62 (97,0)	>0,05	0,96 [0,86; 1,06]	-
Anty-18C	56/ 59 (95,0)	61/ 62 (98,0)	>0,05	0,96 [0,87; 1,04]	-
Anty-19F	57/ 59 (97,0)	61/ 62 (98,0)	>0,05	0,98 [0,90; 1,06]	-
Anty-23F	48/ 59 (81,0)	57/ 62 (92,0)	>0,05	0,88 [0,75; 1,02]	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W badaniu referencyjnym wykazano [49], że **odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-4, anty-6B i anty-9V był istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ )**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**mniejszy w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych o czasie (w co najmniej 37. tygodniu ciąży), po zastosowaniu trzech dawek szczepionki PCV7.** Obliczono, że zastosowanie trzech dawek szczepionki PCV7 w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży, w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie, spowoduje że u 1 dziecka spośród:

- 8 dzieci nie powstanie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-4,
- 3 dzieci nie powstanie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6B,
- 12 dzieci nie powstanie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-9V,

w okresie obserwacji 1 miesiąca od podania ostatniej dawki szczepionki.

Ponadto, w badaniu [49] wykazano **porównywalną immunogenność** ( $p > 0,05$ ) szczepionki PCV7, pomiędzy analizowanymi grupami, w zakresie odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw serotypom: 9., 14., 18C., 19F., 23F. Wszystkie dzieci urodzone o czasie osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-4 i anty-9V [49].

W badaniu referencyjnym [49] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

#### **8.1.2.2. Immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 2+1 w populacji dzieci urodzonych przed 37. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej wyniki nierandomizowanego badania klinicznego [50], dotyczące immunogenności i profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (szczepionki 7-walentnej, skoniugowanej) podawanej w schemacie szczepień 2+1 w subpopulacji dzieci urodzonych przedwcześnie.

Analizowano populację dzieci urodzonych pomiędzy 32.-36. tygodniem ciąży z wagą urodzeniową pomiędzy 980 - 3 320 g oraz populację dzieci urodzonych pomiędzy 37.-42. tygodniem ciąży z wagą urodzeniową pomiędzy 2 880 – 4 300 g. Wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji PP, czyli populacji dzieci poddanych szczepieniu, dla których są dostępne dane dotyczące immunogenności szczepionki (nie dla wszystkich dzieci poddanych szczepieniu były one dostępne). Profil bezpieczeństwa oceniano w populacji dzieci poddanych szczepieniu (PP). Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 1 miesiąc po szczepieniu [50].

##### **8.1.2.2.1. Immunogenność szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 2+1 w populacji dzieci urodzonych przed 37. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie**

W analizie wzięto pod uwagę odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) mierzone w teście ELISA.

8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

**Tabela 38. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (2 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych co najmniej w 37. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [50].**

Analizowane przeciwciała	Grupa badana <37. tygodnia ciąży PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna $\geq 37$ . tygodnia ciąży PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Anty-4	45/ 46 (97,8)	46/ 46 (100)	>0,05	0,98 [0,90; 1,08]	-
Anty-6B	32/ 46 (69,6)	38/ 46 (82,6)	>0,05	0,84 [0,65; 1,06]	-
Anty-9V	42 /46 (91,3)	44/ 46 (95,6)	>0,05	0,95 [0,83; 1,08]	-
Anty-14	42/ 46 (91,3)	44/ 46 (95,6)	>0,05	0,95 [0,83; 1,08]	-
Anty-18C	45/ 46 (97,8)	40/ 46 (86,9)	>0,05	1,13 [1,001; 1,32]	-
Anty-19F	44/ 46 (95,6)	43/ 46 (93,5)	>0,05	1,02 [0,91; 1,17]	-
Anty-23F	32/ 46 (69,6)	39/ 46 (84,8)	>0,05	0,82 [0,64; 1,03]	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

W uwzględnionym badaniu klinicznym [50] wykazano **porównywalną** ( $p > 0,05$ ) **immunogenność** szczepionki PCV7 po dwóch dawkach podanych w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych w co najmniej 37. tygodniu ciąży, w zakresie odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.). Ponadto, wszystkie dzieci urodzone o czasie osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-4 [50].

**Tabela 39. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych w co najmniej 37. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [50].**

Analizowane przeciwciała	Grupa badana <37. tygodnia ciąży PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna $\geq 37$ . tygodnia ciąży PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Anty-4	46/ 46 (100)	46/ 46 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-6B	46/ 46 (100)	45/ 46 (97,8)	>0,05	1,02 [0,92; 1,12]	-
Anty-9V	46/ 46 (100)	45/ 46 (97,8)	>0,05	1,02 [0,92; 1,12]	-
Anty-14	46/ 46 (100)	45/ 46 (97,8)	>0,05	1,02 [0,92; 1,12]	-
Anty-18C	45/ 46 (97,8)	46/ 46 (100)	>0,05	0,98 [0,90; 1,08]	-
Anty-19F	46/ 46 (100)	46/ 46 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-23F	46/ 46 (100)	45/ 46 (97,8)	>0,05	1,02 [0,92; 1,12]	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Porównywalny** ( $p > 0,05$ ) odsetek dzieci w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży oraz w populacji dzieci urodzonych w co najmniej 37. tygodniu ciąży osiągnął minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) po 3 dawkach szczepionki PCV7.

W badaniu referencyjnym [50] odnotowano, że wszystkie dzieci przedwcześnie urodzone przed 37. tygodniem ciąży osiągnęły minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał, z wyjątkiem przeciwciał anty-18C, a dzieci urodzone w co najmniej 37. tygodniu ciąży osiągnęły

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

wymagane minimalne stężenie ochronne przeciwciał: anty-4, anty-18C i anty-19F.

### 8.1.2.2.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 2+1 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie

Analizowano populację dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży oraz populację dzieci urodzonych w co najmniej 37. tygodniu ciąży. W ramach oceny profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 szacowano ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w okresie do 4 dni po przyjęciu każdej dawki szczepionki [50].

**Tabela 40. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych w co najmniej 37. tygodniu ciąży – działania niepożądane (N – liczba dzieci poddanych szczepieniu; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiło określone działanie niepożądane); okres obserwacji – 4 dni po każdym szczepieniu [n (%)] [50].**

Analizowane działania niepożądane	Dawka	Grupa badana <37. tygodnia ciąży PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna ≥37. tygodnia ciąży PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR/Peto OR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Gorączka ≥39°C	1	0/ 46 (0,0)	0/ 46 (0,0)	>0,05	1,00 [0,06; 17,14]^	-
	2	3/ 46 (6,5)	0/ 46 (0,0)	>0,05	Peto OR=7,00 [0,37; 131,81]	-
	3	1/ 46 (2,2)	2/ 46 (4,3)	>0,05	0,50 [0,07; 3,70]	-
Drażliwość	1	14/ 46 (30,4)	8/ 46 (17,4)	>0,05	1,75 [0,84; 3,75]	-
	2	16/ 46 (34,8)	9/ 46 (19,6)	>0,05	1,78 [0,90; 3,78]	-
	3	0/ 46 (0,0)	1/ 46 (2,2)	>0,05	Peto OR=0,33 [0,01; 7,98]	-
Ospałość	1	11/ 46 (23,9)	9/ 46 (19,6)	>0,05	1,22 [0,57; 2,64]	-
	2	4/ 46 (8,7)	2/ 46 (4,3)	>0,05	2,00 [0,45; 9,05]	-
	3	0/ 46 (0,0)	0/ 46 (0,0)	>0,05	1,00 [0,06; 17,14]^	-
Niespokojny sen	1	7/ 46 (15,2)	2/ 46 (4,3)	>0,05	3,50 [0,88; 14,37]	-
	2	7/ 46 (15,2)	2/ 46 (4,3)	>0,05	3,50 [0,88; 14,37]	-
	3	1/ 46 (2,2)	0/ 46 (0,0)	>0,05	Peto OR=3,00 [0,13; 71,78]	-
Biegunka	1	2/ 46 (4,3)	2/ 46 (4,3)	>0,05	1,00 [0,18; 5,50]	-
	2	1/ 46 (2,2)	1/ 46 (2,2)	>0,05	1,00 [0,11; 9,41]	-
	3	1/ 46 (2,2)	0/ 46 (0,0)	>0,05	Peto OR=3,00 [0,13; 71,78]	-
Wymioty	1	1/ 46 (2,2)	2/ 46 (4,3)	>0,05	0,50 [0,07; 3,70]	-
	2	3/ 46 (6,5)	0/ 46 (0,0)	>0,05	Peto OR=7,00 [0,37; 131,81]	-
	3	0/ 46 (0,0)	0/ 46 (0,0)	>0,05	1,00 [0,06; 17,14]^	-
Utrata apetytu	1	5/ 46 (10,9)	5/ 46 (10,9)	>0,05	1,00 [0,33; 3,05]	-
	2	2/ 46 (4,3)	1/ 46 (2,2)	>0,05	2,00 [0,27; 15,00]	-
	3	0/ 46 (0,0)	0/ 46 (0,0)	>0,05	1,00 [0,06; 17,14]^	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	1	4/ 46 (8,7)	2/ 46 (4,3)	>0,05	2,00 [0,45; 9,05]	-
	2	6/ 46 (13,0)	4/ 46 (8,7)	>0,05	1,50 [0,48; 4,70]	-
	3	0/ 46 (0,0)	3/ 46 (6,5)	>0,05	Peto OR=0,13 [0,00; 1,23]	-
Obrzęk w miejscu iniekcji	1	1/ 46 (2,2)	1/ 46 (2,2)	>0,05	1,00 [0,11; 9,41]	-
	2	1/ 46 (2,2)	0/ 46 (0,0)	>0,05	Peto OR=3,00 [0,13; 71,78]	-
	3	0/ 46 (0,0)	0/ 46 (0,0)	>0,05	1,00 [0,06; 17,14]^	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych. W przypadku niewystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

W badaniu klinicznym [50] **nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** ( $p>0,05$ ) pomiędzy porównywanymi grupami odnośnie do częstości występowania wszystkich analizowanych działań

8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

niepożądanych (gorączka  $\geq 39^{\circ}\text{C}$ , drażliwość, ospałość, niespokojny sen, biegunka, wymioty, utrata apetytu, zaczerwienienie w miejscu iniekcji, obrzęk w miejscu iniekcji), po każdej z trzech dawek szczepionki. Ponadto, w obu grupach nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia takich działań niepożądanych jak: gorączka  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  – po 1. dawce; ospałość, wymioty, utrata apetytu, obrzęk w miejscu iniekcji – po 3. dawce.

### 8.1.2.3. Immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie przed 34. tygodniem ciąży

Do analizy klinicznej włączono również wyniki randomizowanego badania klinicznego [51], dotyczące immunogenności szczepionki PCV7 (szczepionki 7-walentnej, skoniugowanej) w subpopulacji dzieci urodzonych przedwcześnie, zidentyfikowanego w trakcie przeglądu medycznych baz danych.

W badaniu stosowano schemat szczepienia 3+1. Analizowano populację dzieci urodzonych pomiędzy 42.-175. dniem ciąży. Wyróżniono dwie grupy dzieci: urodzone średnio w 27. tygodniu ciąży (a przed 30. tygodniem ciąży) ze średnią wagą urodzeniową wynoszącą 932 g oraz urodzone średnio w 32. tygodniu ciąży (pomiędzy 30.-34. tygodniem ciąży) ze średnią wagą urodzeniową wynoszącą 1 621 g. Wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji ITT, czyli populacji dzieci zrandomizowanych i poddanych szczepieniu, natomiast profil bezpieczeństwa oceniano w populacji PP, czyli dzieci poddanych szczepieniu. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 1 miesiąc po szczepieniu [51].

#### 8.1.2.3.1. Immunogenność szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie

W analizie wzięto pod uwagę odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) mierzone w teście ELISA.

**Tabela 41. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych w 30.-34. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  [51].**

Analizowane przeciwciała <sup>^</sup>	Grupa badana <30. tygodnia ciąży PCV7 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna 30.-34. tydzień ciąży PCV7 [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Ogółem (wszystkie przeciwciała)	17/19 (89,5)	19/21 (90,5)	>0,05	0,99 [0,75; 1,28]	-
Anty-6B	16/19 (84,2)	16/21 (76,2)	>0,05	1,11 [0,78; 1,58]	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych. W publikacji [51] nie podano wyników dla poszczególnych przeciwciał z wyjątkiem przeciwciał anty-6B.

W uwzględnionym badaniu referencyjnym [51] **nie wykazano istotnych statystycznie różnic** ( $p>0,05$ ) pomiędzy populacją dzieci przedwcześnie urodzonych przed 30. tygodniem ciąży, w

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

porównaniu do populacji dzieci urodzonych pomiędzy 30.-34. tygodniem ciąży, po podaniu 3 dawek szczepionki PCV7 w zakresie jej immunogenności, mierzonej za pomocą odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne ogółem wszystkich analizowanych przeciwciał oraz przeciwciał anty-6B., w przypadku których największy odsetek dzieci nie osiągnął założonego minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał.

**Tabela 42. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych w 30.-34. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [51].**

Analizowane przeciwciała	Grupa badana <30. tygodnia ciąży PCV7 [n/N (%)*]	Grupa kontrolna 30.-34. tydzień ciąży PCV7 [n/N (%)*]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Anty-4	19/ 19 (100)	19/ 21 (90,5)	>0,05	1,10 [0,87; 1,38]	-
Anty-6B	19/ 19 (100)	19/ 19 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-9V	19/ 19 (100)	19/ 19 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-14	19/ 19 (100)	19/ 19 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-18C	19/ 19 (100)	20/ 21 (95,2)	>0,05	1,05 [0,83; 1,26]	-
Anty-19F	19/ 19 (100)	19/ 19 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-
Anty-23F	19/ 19 (100)	19/ 19 (100)	>0,05	1,00 [infinity; 0]	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic** ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do immunogenności szczepionki PCV7, po podaniu 4 dawek, mierzonej w oparciu o odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne wszystkich uwzględnionych przeciwciał (przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) w badaniu referencyjnym [51]. Jedynie troje dzieci z grupy urodzonych między 30.-34. tygodniem ciąży nie osiągnęło minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał anty-4 (N=2) i anty-18C (N=1). W populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 30. tygodniem ciąży wszystkie uzyskały minimalne stężenie ochronne analizowanych przeciwciał, a w grupie dzieci urodzonych między 30.-34. tygodniem ciąży wszystkie dzieci osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw serotypom: 6B., 9V., 14., 19F. i 23F. [51].

#### **8.1.2.3.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie**

Analizowano populację dzieci urodzonych przed 30. tygodniem ciąży oraz populację dzieci urodzonych pomiędzy 30.-34. tygodniem ciąży. Szacowano ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w okresie do 5 dni po przyjęciu każdej dawki szczepionki [51].

**Tabela 43. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych pomiędzy 30.-34. tygodniem ciąży – działania niepożądane (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone**

8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

**działania niepożądane); okres obserwacji – 5 dni po każdym szczepieniu [51].**

Analizowane działania niepożądane	Dawka	Grupa badana <30. tygodnia ciąży PCV7 [n/N (%)]*	Grupa kontrolna 30.-34. tydzień ciąży PCV7 [n/N (%)]*	Wartość p*	RR/Peto OR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	1-3	3/ 19 (15,8)	9/ 21 (42,9)	>0,05	0,37 [0,12; 1,05]	-
	4	3/ 19 (15,8)	0/ 21 (0)	>0,05	Peto OR=9,20 [0,90; 94,21]	-
Obrzęk/ stwardnienie w miejscu iniekcji	1-3	5/ 19 (26,2)	7/ 21 (33,3)	>0,05	0,79 [0,30; 1,99]	-
	4	4/ 19 (21,1)	0/ 21 (0)	<0,05	Peto OR=9,78 [1,27; 75,43]	NNH=5 [3; 29]
Gorączka <39°C	1-3	7/ 19 (36,8)	14/ 21 (66,7)	>0,05	0,55 [0,27; 1,02]	-
	4	2/ 19 (10,5)	1/ 21 (4,8)	>0,05	2,21 [0,31; 16,18]	-
Gorączka ≥39°C	1-3	2/ 19 (10,5)	0/ 21 (0)	>0,05	Peto OR=8,68 [0,52; 144,35]	-
	4	1/ 19 (5,3)	1/ 21 (4,8)	>0,05	1,11 [0,12; 10,15]	-
Niepokój, płaczliwość, drażliwość	1-3	1/ 19 (5,3)	11/ 21 (52,4)	<0,05	0,10 [0,02; 0,51]	NNT=3 [2; 5]
	4	2/ 19 (10,5)	0/ 21 (0)	>0,05	Peto OR=8,68 [0,52; 144,35]	-
Ospałość	1-3	2/ 19 (10,5)	3/ 21 (14,3)	>0,05	0,74 [0,16; 3,35]	-
	4	0/ 19 (0)	0/ 21 (0)	>0,05	1,10 [0,07; 18,66]^	-
Wymioty	1-3	1/ 19 (5,3)	0/ 21 (0)	>0,05	Peto OR=8,21 [0,16; 415,76]	-
	4	0/ 19 (0)	0/ 21 (0)	>0,05	1,10 [0,07; 18,66]^	-
Bezdech	1-3	1/ 19 (5,3)	0/ 21 (0)	>0,05	Peto OR=8,21 [0,16; 415,76]	-
	4	0/ 19 (0)	0/ 21 (0)	>0,05	1,10 [0,07; 18,66]^	-
Utrata apetytu	1-3	2/ 19 (10,5)	3/ 21 (14,3)	>0,05	0,74 [0,16; 3,35]	-
	4	0/ 19 (0)	0/ 21 (0)	>0,05	1,10 [0,07; 18,66]^	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych. W przypadku niewystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

W badaniu klinicznym [51] **nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** ( $p>0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do częstości występowania następujących działań niepożądanych: zaczerwienienia w miejscu iniekcji, gorączki  $>39^{\circ}\text{C}$ , gorączki  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , ospałości, wymiotów, bezdechu, utraty apetytu, zarówno po 3 dawkach szczepień pierwotnych, jak i po dawce uzupełniającej oraz po 3 dawkach szczepień pierwotnych w przypadku obrzęku/ stwardnienia w miejscu iniekcji i po dawce uzupełniającej w przypadku niepokoju/ płaczliwości/ drażliwości. Ponadto, w obu grupach nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia takich działań niepożądanych jak: ospałość, wymioty, bezdech, utrata apetytu, po dawce uzupełniającej.

Jedynie **obrzęk/ stwardnienie w miejscu iniekcji po dawce uzupełniającej występowały istotnie statystycznie częściej** ( $p<0,05$ ) w grupie dzieci urodzonych przed 30. tygodniem ciąży, w porównaniu do grupy dzieci urodzonych pomiędzy 30.-34. tygodniem ciąży. Obliczono, że zastosowanie 4. dawki szczepionki PCV7 spowoduje, że u 1 dziecka spośród 5 dzieci urodzonych przed 30. tygodniem ciąży, w porównaniu do dzieci urodzonych pomiędzy 30.-34. tygodniem ciąży, wystąpi obrzęk/ stwardnienie w miejscu iniekcji w okresie obserwacji 5 dni od szczepienia.

Natomiast, **niepokój/ płaczliwość/ drażliwość po trzech dawkach szczepień pierwotnych występowały istotnie statystycznie rzadziej** ( $p<0,05$ ) w grupie dzieci urodzonych przed 30. tygodniem ciąży, w porównaniu do grupy dzieci urodzonych pomiędzy 30.-34. tygodniem



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

**cięży.** Obliczenia wykazały, że zastosowanie 3 dawek szczepionki PCV7 spowoduje, że u 1 dziecka wśród 3 dzieci urodzonych przed 30. tygodniem ciąży, w porównaniu do dzieci urodzonych pomiędzy 30.-34. tygodniem ciąży, nie wystąpi niepokój/ płaczliwość/ drażliwość w okresie obserwacji 5 dni od szczepienia.

### **8.1.3. Szczepionka PCV7 w porównaniu do braku szczepienia w populacji dzieci z grupy ryzyka – dzieci z przebyłym ostrym zapaleniem ucha środkowego**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego, dotyczącego porównania szczepionki PCV7 z brakiem szczepienia w subpopulacji dzieci z przebyłym co najmniej 1 ostrym zapaleniem ucha środkowego [52].

Dzieci w wieku poniżej 6. miesiąca życia otrzymały 3 dawki szczepionki PCV7 w ramach szczepień pierwotnych w odstępie 1 miesiąca oraz dawkę uzupełniającą w 2. roku życia (schemat 3+1). Natomiast, dzieci w wieku co najmniej 6 miesięcy otrzymały 2 dawki szczepionki PCV7 w ramach szczepień pierwotnych w odstępie 1 miesiąca oraz dawkę uzupełniającą w 2. roku życia (schemat 2+1). Wyniki przedstawiono wspólnie dla obu grup. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP (nie podano definicji). Mediana okresu obserwacji w badaniu objęła dzieci do 2. roku życia [52].

#### **8.1.3.1. Skuteczność kliniczna szczepionki PCV7 w porównaniu do braku szczepienia w populacji dzieci z grupy ryzyka – dzieci z przebyłym ostrym zapaleniem ucha środkowego**

W analizie wzięto pod uwagę następujące punkty końcowe z zakresu skuteczności klinicznej:

- ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego,
- ryzyko konieczności założenia drenu,
- ryzyko konieczności odbycia wizyty u lekarza,
- ryzyko wystąpienia nawracającego ostrego zapalenia ucha środkowego.

8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

**Tabela 44. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PCV7 w porównaniu do braku szczepienia (analiza *per protocol*) [52].**

Analizowany parametr kliniczny	Okres obserwacji	Grupa badana PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna Brak szczepienia [n/N (%)]	Wartość p	RR [CI 95%]**	NNH/NNT [CI 95%]	Grupa badana PCV7 [Średnia ± SD (N)]	Grupa kontrolna Brak szczepienia [Średnia ± SD (N)]	Wartość p**	MD [CI 95%]**	NNH/NNT [CI 95%]
Ostre zapalenie ucha środkowego	0-4 tygodnie po 1. dawce	147/ 46	161/ 50	b.d.	-	-	3,2 ± 2,1 (46)	3,2 ± 1,7 (50)	>0,05	0,0 [-0,76; 0,76]	-
	>4 tygodnie po 1. dawce	149/ 46	214/ 50	0,03*	-	-	3,2 ± 3,0 (46)	4,3 ± 3,2 (50)	>0,05	-1,1 [-2,34; 0,14]	-
Konieczność założenia drenu	do 2. roku życia	10/ 46 (22)	22/ 50 (44)	0,02*	-^	-	-	-	-	-	-
Konieczność odbycia wizyty u lekarza		211/ 46	357/ 50	0,02*	-^	-	4,6 ± 5,0 (46)	7,1 ± 6,3 (50)	<0,05	-2,5 [-4,79; -0,21]	-
Nawracające, ostre zapalenie ucha środkowego		19/ 46 (41)	29/ 50 (58)	>0,05** 0,29*	0,71 [0,46; 1,07]	-	-	-	-	-	-

\* wartość przepisana z publikacji referencyjnej [52]. \*\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ nie było możliwości obliczenia parametru RR i NNH w oparciu o dostępne dane. b.d. – brak danych.

W publikacji referencyjnej [52] wykazano, że **zastosowanie szczepionki PCV7 istotnie statystycznie zredukowało ryzyko:**

- **wystąpienia kolejnego epizodu zapalenia ucha środkowego** w okresie obserwacji ponad 4 tygodni od podania pierwszej dawki do 2. roku życia (p=0,03 – wartość podana w publikacji [52]),
- **konieczności założenia drenu** w okresie obserwacji do 2. roku życia (p=0,02),
- **konieczności odbycia wizyty u lekarza** w okresie obserwacji do 2. roku życia (p=0,02 – wartość podana w publikacji [52], p<0,05 – wartość obliczona przez autorów analizy),

w porównaniu do braku szczepienia u dzieci z przebyłym zapaleniem ucha środkowego.

**Nie wykazano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:**

- kolejnego epizodu zapalenia ucha środkowego w ciągu pierwszych 4 tygodni po 1. dawce szczepionki oraz w okresie wynoszącym ponad 4 tygodnie po podaniu 1. dawki szczepionki (obliczenia autorów analizy),
- nawracającego, ostrego zapalenia ucha środkowego.

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

#### **8.1.3.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w porównaniu do braku szczepienia w populacji dzieci z grupy ryzyka - dzieci z przebyłym ostrym zapaleniem ucha środkowego**

W trakcie badania [52] nie raportowano żadnych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem szczepionki PCV7 w okresie obserwacji do 2. roku życia dzieci.

#### **8.1.4. Szczepionka PCV7 w porównaniu do braku szczepienia w populacji dzieci z grupy ryzyka – dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej wyniki jednego prospektywnego badania klinicznego, przedstawione w pełnotekstowej publikacji [53]. Badanie dotyczy porównania immunogenności szczepionki PCV7 w grupie dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym w porównaniu z brakiem szczepienia w grupie dzieci zdrowych (bez wszczepionego implantu ślimakowego).

W zależności od wieku dzieci stosowano różne schematy szczepień (wyniki podano wspólnie dla wszystkich grup):

- schemat 3+1 u dzieci w wieku 2-6 miesięcy (3 dawki w odstępie 2 miesięcy oraz dawka uzupełniająca w wieku 12-15 miesięcy),
- schemat 2+1 u dzieci w wieku 7-11 miesięcy (2 dawki w odstępie 2 miesięcy oraz dawka uzupełniająca w wieku 12-15 miesięcy),
- schemat 2+0 u dzieci w wieku 12-23 miesięcy (2 dawki w odstępie 2 miesięcy).

Wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji ITT, czyli populacji dzieci zarejestrowanych w badaniu. Nie zawarto w publikacji żadnych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 3, 6, 12 miesięcy oraz co 6 kolejnych miesięcy [53].

#### **8.1.4.1. Immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w porównaniu do braku szczepienia w populacji dzieci z grupy ryzyka – dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym**

W analizie wzięto pod uwagę ryzyko wykrycia w nosogardzieli serotypu pneumokokowego obecnego w szczepionce.

8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

**Tabela 45. Analiza wpływu szczepionki PCV7 w porównaniu do braku szczepienia na ryzyko wykrycia w nosogardzieli serotypu pneumokokowego obecnego w szczepionce [53].**

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna Brak szczepienia [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Ryzyko wykrycia w nosogardzieli serotypów pneumokokowych	6*/ 55 (10,9)	15/ 60 (25,0)	>0,05	0,44 [0,18; 1,00]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

W badaniu referencyjnym [53] wykazano, że ryzyko wykrycia serotypów pneumokokowych w nosogardzieli dzieci z grupy ryzyka (dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym) zaszczepionych szczepionką PCV7, w porównaniu do dzieci zdrowych (bez implantu ślimakowego) nieszczepionych, było **porównywalne** ( $p > 0,05$ ).

W badaniu klinicznym [53] nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

#### **8.1.5. Szczepionka PCV7 w populacji dzieci z grupy ryzyka – dzieci zakażonych wirusem HIV**

Do analizy klinicznej włączono wyniki dwóch nierandomizowanych badań klinicznych [54], [55] dotyczących immunogenności i profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (szczepionki 7-walentnej, skoniugowanej) w subpopulacji dzieci zakażonych wirusem HIV, odnalezionych w trakcie przeglądu medycznych baz danych.

W badaniu [54] stosowano różne schematy szczepienia pierwotnego zależnie od wieku dzieci (wyniki podano wspólnie dla wszystkich grup):

- schemat 3+0 u dzieci w wieku 2-6 miesięcy,
- schemat 2+0 u dzieci w wieku 7-23 miesięcy oraz w wieku co najmniej 24 miesięcy z grupy dzieci zakażonych wirusem HIV,
- schemat 1+0 u dzieci w wieku co najmniej 24 miesięcy z grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV.

Natomiast, w badaniu [55] stosowano schemat szczepienia pierwotnego 3+0 w grupach dzieci:

- zakażonych wirusem HIV i leczonych przeciwwirusowo,
- zakażonych wirusem HIV i leczonych przeciwwirusowo tylko, jeśli było to wskazane ze względu na stan zdrowia,
- niezakażonych wirusem HIV, ale których matki były zakażone wirusem HIV,
- niezakażonych wirusem HIV.

Wyniki badania dotyczące immunogenności i profilu bezpieczeństwa podano dla populacji ITT, czyli

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

populacji dzieci poddanych szczepieniu. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 1 miesiąc po szczepieniu [54].

Wyniki badania dotyczące immunogenności podano dla populacji PP, czyli populacji dzieci poddanych szczepieniu, dla których są wyniki dotyczące immunogenności szczepionki. W badaniu [55] nie analizowano profilu bezpieczeństwa. Mediana okresu obserwacji wyniosła 3-6 tygodni po szczepieniu [55].

### 8.1.5.1. Immunogenność szczepionki PCV7 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV

W analizie wzięto pod uwagę odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) mierzone w teście ELISA.

Wszystkie dzieci zakażone wirusem HIV oraz 20% dzieci niezakażonych wirusem HIV otrzymały dwie dawki szczepionki PCV7, pozostałe dzieci otrzymały 1 dawkę [54].

**Tabela 46. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [54].**

Analizowane przeciwciała	Grupa badana Dzieci zakażone wirusem HIV PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna Dzieci niezakażone wirusem HIV PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Anty-4	58/ 59 (98,31)	30/ 30 (100)	>0,05	0,98 [0,92; 1,14]	-
Anty-6B	50/ 59 (84,75)	25/ 30 (83,33)	>0,05	1,02 [0,85; 1,30]	-
Anty-9V	54/ 59 (91,53)	29/ 30 (96,67)	>0,05	0,95 [0,84; 1,11]	-
Anty-14	58/ 59 (98,31)	29/ 30 (96,67)	>0,05	1,02 [0,94; 1,18]	-
Anty-18C	58/ 59 (98,31)	29/ 30 (96,67)	>0,05	1,02 [0,94; 1,18]	-
Anty-19F	58/ 59 (98,31)	30/ 30 (100)	>0,05	0,98 [0,92; 1,14]	-
Anty-23F	53/ 59 (89,83)	27/ 30 (90,00)	>0,05	1,00 [0,86; 1,22]	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki badania [54] wykazały **brak istotnych statystycznie różnic** ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupą dzieci zakażonych wirusem HIV, w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV, w zakresie immunogenności szczepionki PCV7 mierzonej w oparciu o odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.).

W populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV wszystkie uzyskały minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-4 i anty-19F [54].

8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

### 8.1.5.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV

W badaniu klinicznym analizowano ryzyko wystąpienia działań niepożądanych miejscowych, ogólnych oraz gorączki w okresie obserwacji 7 dni po szczepieniu [54].

**Tabela 47. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV – działania niepożądane (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone działania niepożądane); okres obserwacji – 7 dni po każdym szczepieniu [n (%)] [54].**

Analizowane działania niepożądane	Dawka	Grupa badana Dzieci zakażone wirusem HIV PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna Dzieci niezakażone wirusem HIV PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Miejscowe	1.	25/ 59 (44,06)	17/ 30 (56,67)	>0,05	0,75 [0,49; 1,18]	-
	2.	23/ 59 (39,65)	2/ 6 (33,34)	>0,05	1,17 [0,50; 4,15]	-
Gorączka	1.	1/ 59 (1,69)	1/ 30 (3,33)	>0,05	0,51 [0,05; 4,80]	-
	2.	1/ 59 (1,72)	1/ 6 (16,67)	<0,05	0,10 [0,01; 0,95]	7 [2; 561]
Ogólne	1.	20/ 59 (33,89)	9/ 30 (30,00)	>0,05	1,13 [0,61; 2,21]	-
	2.	19/ 59 (32,76)	4/ 6 (66,67)	>0,05	0,48 [0,28; 1,14]	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

**Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic** ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami (dzieci zakażone wirusem HIV vs dzieci niezakażone wirusem HIV) odnośnie do częstości występowania następujących działań niepożądanych: miejscowych i ogólnych, zarówno po 1., jak i po 2. dawce szczepionki PCV7 oraz po 1. dawce w przypadku gorączki w badaniu klinicznym [54].

Jedynie **gorączka po 2. dawce szczepionki PCV7 występowała istotnie statystycznie rzadziej** ( $p < 0,05$ ) w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV, w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV. Obliczono, że zastosowanie 2. dawki szczepionki PCV7 spowoduje, że u 1 dziecka wśród 7 dzieci zakażonych wirusem HIV, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV, nie wystąpi gorączka w okresie obserwacji 7 dni po szczepieniu.

### 8.1.5.3. Immunogenność szczepionki PCV7 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV lub niezakażonych, ale których matki są zakażone wirusem HIV, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV

W analizie wzięto pod uwagę odsetek dzieci osiągających: minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) mierzone w teście ELISA oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  wybranych przeciwciał mierzoną w teście OPA [55].

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

## Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ )

### Dzieci zakażone wirusem HIV i leczone przeciwwirusowo vs dzieci niezakażone wirusem HIV

**Tabela 48. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV i leczonych przeciwwirusowo w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [55].**

Analizowane przeciwciała	Grupa badana Dzieci zakażone wirusem HIV PCV7 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna Dzieci niezakażone wirusem HIV PCV7 [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Anty-4	171/ 172 (99,4)	112/ 114 (98,2)	>0,05	1,01 [0,98; 1,06]	-
Anty-6B	159/ 172 (92,4)	94/ 114 (82,5)	<0,05	1,12 [1,03; 1,25]	11 [6; 43]
Anty-9V	170/ 172 (98,8)	113/ 114 (99,1)	>0,05	1,00 [0,97; 1,04]	-
Anty-14	171/ 172 (99,4)	112/ 114 (98,3)	>0,05	1,01 [0,98; 1,06]	-
Anty-18C	171/ 172 (99,4)	113/ 114 (99,1)	>0,05	1,00 [0,98; 1,04]	-
Anty-19F	172/ 172 (100)	113/ 114 (99,1)	>0,05	1,01 [0,98; 1,05]	-
Anty-23F	166/ 172 (96,5)	108/ 114 (94,7)	>0,05	1,02 [0,97; 1,09]	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki badania [55] wykazały **brak istotnych statystycznie różnic** ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupą dzieci zakażonych wirusem HIV i leczonych przeciwwirusowo, w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV, w zakresie immunogenności szczepionki PCV7 mierzonej w oparciu o odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw serotypom: 4., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.

Jedynie **odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6B był istotnie statystycznie większy** ( $p < 0,05$ ) w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV i leczonych przeciwwirusowo, w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV. Obliczono, że zastosowanie 3 dawek szczepionki PCV7 spowoduje, że 1 dziecko wśród 11 dzieci zakażonych wirusem HIV i leczonych przeciwwirusowo, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV, osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6B w okresie obserwacji 3-6 tygodni po szczepieniu.

### Dzieci zakażone wirusem HIV i nieleczone przeciwwirusowo vs dzieci niezakażone wirusem HIV

**Tabela 49. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV i nieleczonych przeciwwirusowo w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [55].**

Analizowane przeciwciała	Grupa badana Dzieci zakażone wirusem HIV PCV7 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna Dzieci niezakażone wirusem HIV PCV7 [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Anty-4	75/ 77 (97,4)	112/ 114 (98,2)	>0,05	0,99 [0,92; 1,04]	-
Anty-6B	68/ 77 (88,3)	94/ 114 (82,5)	>0,05	1,07 [0,94; 1,21]	-

8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

Analizowane przeciwciała	Grupa badana Dzieci zakażone wirusem HIV PCV7 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna Dzieci niezakażone wirusem HIV PCV7 [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Anty-9V	73/ 77 (94,8)	113/ 114 (99,1)	>0,05	0,96 [0,88; 1,004]	-
Anty-14	75/ 77 (97,4)	112/ 114 (98,3)	>0,05	0,99 [0,92; 1,04]	-
Anty-18C	72/ 77 (93,5)	113/ 114 (99,1)	<0,05	0,94 [0,86; 0,99]	18 [8; 152]
Anty-19F	75/ 77 (97,4)	113/ 114 (99,1)	>0,05	0,98 [0,92; 1,03]	-
Anty-23F	73/ 77 (94,8)	108/ 114 (94,7)	>0,05	1,00 [0,92; 1,07]	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki badania [55] wykazały **brak istotnych statystycznie różnic** ( $p>0,05$ ) pomiędzy grupą dzieci zakażonych wirusem HIV i nieleczonych przeciwwirusowo, w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV, w zakresie immunogenności szczepionki PCV7 mierzonej na podstawie odsetka dzieci, który osiągnął minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 19F., 23F.), z wyjątkiem przeciwciał anty-18C.

Jedynie **odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-18C był istotnie statystycznie mniejszy** ( $p<0,05$ ) w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV i nieleczonych przeciwwirusowo, w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV. Obliczono, że zastosowanie 3 dawek szczepionki PCV7 spowoduje, że 1 dziecko wśród 18 dzieci zakażonych wirusem HIV i nieleczonych przeciwwirusowo, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV, nie osiągnie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał anty-18C w okresie obserwacji 3-6 tygodni po szczepieniu.

*Dzieci niezakażone wirusem HIV, których matki są zakażone wirusem HIV, vs dzieci niezakażone wirusem HIV*

**Tabela 50. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone wirusem HIV, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [55].**

Analizowane przeciwciała	Grupa badana Dzieci niezakażone wirusem HIV/ matki są zakażone wirusem HIV PCV7 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna Dzieci niezakażone wirusem HIV PCV7 [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Anty-4	120/ 120 (100)	112/ 114 (98,2)	>0,05	1,02 [0,98; 1,06]	-
Anty-6B	111/ 120 (92,5)	94/ 114 (82,5)	<0,05	1,12 [1,02; 1,25]	10 [6; 61]
Anty-9V	119/ 120 (99,2)	113/ 114 (99,1)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]	-
Anty-14	118/ 120 (98,3)	112/ 114 (98,3)	>0,05	1,00 [0,96; 1,05]	-
Anty-18C	120/ 120 (100)	113/ 114 (99,1)	>0,05	1,01 [0,97; 1,05]	-
Anty-19F	119/ 120 (99,2)	113/ 114 (99,1)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]	-
Anty-23F	119/ 120 (99,2)	108/ 114 (94,7)	<0,05	1,05 [1,001; 1,12]	23 [10; 1 426]

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki badania [55] wykazały **brak istotnych statystycznie różnic** ( $p>0,05$ ) pomiędzy grupą



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

dzieci niezakażonych wirusem HIV, ale których matki są zakażone wirusem HIV, w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV, w zakresie immunogenności szczepionki PCV7 mierzonej w oparciu o odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 9V., 14., 18C., 19F.

Natomiast, **odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6B i anty-23F był istotnie statystycznie większy** ( $p < 0,05$ ) w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV, ale których matki są zakażone wirusem HIV, w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV. Obliczono, że zastosowanie 3 dawek szczepionki PCV7 spowoduje, że 1 dziecko wśród 10 lub 23 dzieci niezakażonych wirusem HIV (których matki są zakażone wirusem HIV), w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV, osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6B lub anty-23F w okresie obserwacji 3-6 tygodni po szczepieniu.

### Aktywność opsonofagocytarna w mianie $\geq 8$ wybranych przeciwciał

#### Dzieci zakażone wirusem HIV i leczone przeciwwirusowo vs dzieci niezakażone wirusem HIV

Tabela 51. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV i leczonych przeciwwirusowo w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie  $\geq 8$  (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 9V., 19F., 23F.) [55].

Analizowane przeciwciała	Grupa badana Dzieci zakażone wirusem HIV PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna Dzieci niezakażone wirusem HIV PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Anty-9V	171/ 172 (99,4)	114/ 114 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,04]	-
Anty-19F	169/ 172 (98,3)	113/ 114 (99,1)	>0,05	0,99 [0,96; 1,03]	-
Anty-23F	163/ 172 (95,3)	110/ 114 (97,3)	>0,05	0,98 [0,93; 1,04]	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki badania [55] wykazały **brak istotnych statystycznie różnic** ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupą dzieci zakażonych wirusem HIV i leczonych przeciwwirusowo, w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV, w immunogenności szczepionki PCV7 mierzonej na podstawie odsetka dzieci, który osiągną aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał przeciw serotypom: 9V., 19F. i 23F.

#### Dzieci zakażone wirusem HIV i nieleczone przeciwwirusowo vs dzieci niezakażone wirusem HIV

8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

**Tabela 52. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV i nieleczonych przeciwwirusowo w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie  $\geq 8$  (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 9V., 19F., 23F.) [55].**

Analizowane przeciwciała	Grupa badana Dzieci zakażone wirusem HIV PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna Dzieci niezakażone wirusem HIV PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Anty-9V	68/ 77 (88,3)	114/ 114 (100)	<0,05	0,88 [0,80; 0,94]	9 [5; 16]
Anty-19F	68/ 77 (88,3)	113/ 114 (99,1)	<0,05	0,89 [0,80; 0,95]	10 [6; 22]
Anty-23F	69/ 77 (89,6)	110/ 114 (97,3)	<0,05	0,92 [0,82; 0,99]	15 [7; 635]

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki badania [55] wykazały, że **istotnie statystycznie mniejszy** ( $p < 0,05$ ) **odsetek dzieci zakażonych wirusem HIV i nieleczonych przeciwwirusowo, w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV, osiągnął aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  analizowanych przeciwciał skierowanych przeciw serotypom pneumokokowym: 9V., 19F. i 23F.** Obliczono, że zastosowanie 3 dawek szczepionki PCV7 wśród dzieci zakażonych wirusem HIV i nieleczonych przeciwwirusowo, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV, spowoduje że 1 dziecko na:

- 9 dzieci osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał anty-6B,
- 10 dzieci osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał anty-19F,
- 15 dzieci osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał anty-23F,

w okresie obserwacji 3-6 tygodni po szczepieniu.

*Dzieci niezakażone wirusem HIV, których matki są zakażone wirusem HIV vs dzieci niezakażone wirusem HIV*

**Tabela 53. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone wirusem HIV, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie  $\geq 8$  (przeciwko antygenom pneumokokowym serotypu: 9V., 19F., 23F.) [55].**

Analizowane przeciwciała	Grupa badana Dzieci niezakażone wirusem HIV/ matki są zakażone wirusem HIV PCV7 [n/N (%)]	Grupa kontrolna Dzieci niezakażone wirusem HIV PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]
Anty-9V	118/ 120 (99,2)	114/ 114 (100)	>0,05	0,98 [0,94; 1,03]	-
Anty-19F	115/ 120 (95,8)	113/ 114 (99,1)	>0,05	0,97 [0,91; 1,01]	-
Anty-23F	118/ 120 (98,3)	110/ 114 (97,3)	>0,05	1,02 [0,97; 1,08]	-

\* obliczono na podstawie dostępnych danych.

Wyniki badania [55] wykazały **brak istotnych statystycznie różnic** ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupą dzieci niezakażonych wirusem HIV, ale których matki są zakażone, w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV, w immunogenności szczepionki PCV7 mierzonej w oparciu o odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  analizowanych przeciwciał przeciw

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

serotypom: 9V., 19F. i 23F.

#### **8.1.5.4. Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV lub niezakażonych, ale których matki są zakażone wirusem HIV, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV**

W badaniu [55] nie analizowano profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7.

#### **8.1.6. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania szczepionki PCV7 w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka**

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono badania kliniczne, w których szczepionkę PCV7 porównywano z brakiem szczepienia przeciw pneumokokom w grupach ryzyka: dzieci przedwcześnie urodzonych przed 38. tygodniem ciąży oraz dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500 g w schemacie szczepień 3+1 [17], dzieci z przebyłym zapaleniem ucha środkowego w schemacie szczepień 3+1 lub 2+1 (zależnie od wieku dzieci przy pierwszym szczepieniu) [52] oraz dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym w schemacie szczepień 3+1 / 2+1 / 2+0 / 1+0 (zależnie od wieku dzieci przy pierwszym szczepieniu) [53].

Ze względu na ograniczoną ilość danych z zakresu efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/immunogenności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki PCV7 zawartych w tych badaniach, do analizy włączono również badania porównujące zastosowanie szczepionki PCV7 w grupie ryzyka (dzieci przedwcześnie urodzonych przed 38. tygodniem ciąży oraz dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500 g w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 [17], dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży: schemat szczepień pierwotnych 3+0 [49] i schemat szczepień 2+1 [50], dzieci przedwcześnie urodzonych przed 34. tygodniem ciąży – schemat szczepień 3+1 [51], dzieci zakażonych wirusem HIV - schemat szczepień pierwotnych 3+0 / 2+0 / 1+0 (zależnie od wieku dzieci przy pierwszym szczepieniu) [54], dzieci zakażonych wirusem HIV leczonych lub nieleczonych przeciwwirusowo oraz dzieci niezakażonych wirusem HIV, ale których matki są zakażone - schemat szczepień pierwotnych 3+0 [55]) w porównaniu z grupą dzieci z populacji ogólnej (dzieci: urodzonych o czasie, z prawidłową masą urodzeniową, niezakażonych wirusem HIV).

Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 3+1 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 38. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie z masą urodzeniową poniżej 2 500 g

W randomizowanym badaniu klinicznym [17] wykazano, że **zastosowanie szczepionki PCV7 w**

8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

schemacie trzech dawek (szczepienie pierwotne) przed osiągnięciem 1. roku życia oraz dawki uzupełniającej w 2. roku życia, **w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych** (szczepionki przeciw meningokokom), w grupach ryzyka (dzieci przedwcześnie urodzonych przed 38. tygodniem ciąży oraz dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500 g) **istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej** ( $p < 0,05$ ) [17]. Inwazyjna choroba pneumokokowa (czyli wykrycie serotypów pneumokokowych w zazwyczaj sterylnych płynach ustrojowych) obejmuje kilka ciężkich i bardzo ciężkich schorzeń rozpoznawanych u dzieci, do których należą: bakteremia, posocznica, zapalenie płuc, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych [186], [187], [188], [189], [190], [191], [192]. Schorzenia te mogą się rozwinąć do postaci zagrażającej życiu dziecka, szczególnie w takich grupach ryzyka, jak dzieci przedwcześnie urodzone przed 38. tygodniem ciąży czy z masą urodzeniową poniżej 2 500 g [193]. Zmniejszenie ryzyka wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej wiąże się więc ze zmniejszeniem liczby diagnozowanych chorób.

W zakresie profilu bezpieczeństwa wykazano, że szczepionka PCV7, w porównaniu do szczepionki, która nie zawiera antygenów pneumokokowych, istotnie statystycznie zwiększała ryzyko wystąpienia następujących działań niepożądanych: gorączki co najmniej  $38^{\circ}\text{C}$ , obrzęku lub tkliwości w miejscu iniekcji, w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 38. tygodniem ciąży ( $p < 0,05$ ). Natomiast, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) odnośnie do częstości występowania analizowanych działań niepożądanych w populacji dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500 g. W obu grupach ryzyka nie stwierdzono, żeby szczepionka PCV7, w porównaniu do szczepionki, która nie zawiera antygenów pneumokokowych, wpływała istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) na częstość występowania gorączki powyżej  $39^{\circ}\text{C}$  lub zaczerwienienia w miejscu iniekcji [17]. Zatem, **szczepionka PCV7 podawana w schemacie 3+1 wykazuje tylko nieznacznie gorszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.**

Szczepionka PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 38. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie oraz urodzonych o czasie z masą urodzeniową poniżej 2 500 g w porównaniu do dzieci z prawidłową masą ciała

Dodatkowa analiza [17] wykazała, że zastosowanie w grupie badanej (dzieci o masie urodzeniowej poniżej 2 500 g) trzech dawek szczepionki PCV7 istotnie statystycznie zmniejszało odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał anti-6B w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia ( $p < 0,05$ ), w porównaniu do trzech dawek szczepionki PCV7 w grupie kontrolnej (dzieci o prawidłowej masie urodzeniowej). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do immunogenności szczepionki PCV7 w przypadku pozostałych przeciwciał przeciw serotypom: 4., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. Jedynie dzieci o

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

masie urodzeniowej poniżej 2 500 g osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał, z wyjątkiem przeciwciał anti-6B. Zastosowanie w grupie badanej (dzieci urodzone przedwcześnie przed 38. tygodniem ciąży) trzech dawek szczepionki PCV7 było porównywalnie ( $p > 0,05$ ) immunogenne do zastosowania trzech dawek szczepionki PCV7 w grupie kontrolnej (dzieci urodzone o czasie) w zakresie odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ ) wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia. Ponadto, wszystkie dzieci urodzone przed 38. tygodniem ciąży osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał anti-23F, a wszystkie dzieci urodzone o czasie osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał anti-9V i anti-14. Zatem, **3 dawki szczepionki PCV7 są podobnie immunogenne u dzieci urodzonych przedwcześnie przed 38. tygodniem ciąży w porównaniu z dziećmi urodzonymi o czasie oraz u dzieci o masie urodzeniowej poniżej 2 500 g w porównaniu do dzieci o prawidłowej masie urodzeniowej** (z wyjątkiem przeciwciał anti-6B) [17].

Dodatkowa analiza wykazała, że zastosowanie trzech dawek szczepionki PCV7 istotnie statystycznie zmniejszało ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki w populacji dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500 g, w porównaniu do dzieci o prawidłowej masie urodzeniowej ( $p < 0,05$ ). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) między analizowanymi grupami w odniesieniu do częstości występowania pozostałych działań niepożądanych: gorączki powyżej  $39^\circ\text{C}$ , gorączki co najmniej  $38^\circ\text{C}$ , obrzęku lub tkliwości w miejscu iniekcji. Porównanie grup dzieci urodzonych przedwcześnie przed 38. tygodniem ciąży z dziećmi urodzonymi o czasie również nie wykazało istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) odnośnie do częstości występowania wszystkich, analizowanych działań niepożądanych po 3. dawce szczepionki PCV7 [17]. Podsumowując, **szczepionka PCV7 stosowana w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 była porównywalnie bezpieczna i dobrze tolerowana w analizowanych populacjach dzieci.**

#### Szczepionka PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie

Przeprowadzona analiza, na podstawie danych z nierandomizowanego badania klinicznego [49] wykazała, że zastosowanie trzech dawek szczepionki PCV7 istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) zmniejszało odsetek dzieci osiągających minimalne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał anti-4, anti-6B i anti-9V w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży, w porównaniu do populacji dzieci urodzonych w co najmniej 37. tygodniu ciąży ( $p < 0,05$ ). Zatem, **szczepionka PCV7 może być nieznacznie mniej immunogenna w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży.**

W przypadku pozostałych analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 14., 18C., 19F., 23F.)

8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

przeprowadzona analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) między obiema grupami w zakresie immunogenności szczepionki PCV7, mierzonej za pomocą odsetka dzieci osiągających minimalne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał. Ponadto, wszystkie dzieci urodzone o czasie osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-4 i anty-9V [49].

W badaniu klinicznym [49] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

#### Szczepionka PCV7 w schemacie szczepień 2+1 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży lub urodzonych o czasie

Na podstawie danych z nierandomizowanego badania klinicznego [50] nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) między obiema grupami (dzieci urodzone przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych w co najmniej 37. tygodniu ciąży) w odniesieniu do immunogenności szczepionki PCV7 podawanej w schemacie szczepień 2+1 i mierzonej w oparciu o odsetek dzieci osiągających minimalne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) po zastosowaniu dwóch dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PCV7 oraz po podaniu dawki uzupełniającej. Wykazano również, że zastosowanie dawki uzupełniającej w 11. miesiącu życia indukowało osiągnięcie minimalnego ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) stężenia ochronnego wszystkich analizowanych przeciwciał (z wyjątkiem przeciwciał anty-18C) w grupie dzieci urodzonych przedwcześnie oraz anty-4, anty-18C i anty-19F w grupie dzieci urodzonych o czasie. Zatem, **szczepionka PCV7 jest równie immunogenna w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie przed 37. tygodniem ciąży oraz u dzieci urodzonych o czasie** (w co najmniej 37. tygodniu ciąży) [50].

W badaniu klinicznym [50] nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy grupami (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych w co najmniej 37. tygodniu ciąży) odnośnie do częstości występowania wszystkich analizowanych działań niepożądanych (gorączka co najmniej  $39^{\circ}\text{C}$ , drażliwość, ospałość, niespokojny sen, biegunka, wymioty, utrata apetytu, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji) po każdej z trzech dawek szczepionki PCV7. Ponadto, w obu grupach nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia takich działań niepożądanych jak: gorączka co najmniej  $39^{\circ}\text{C}$  – po 1. dawce; ospałość, wymioty, utrata apetytu, obrzęk w miejscu iniekcji – po 3. dawce szczepionki PCV7. Podsumowując, **profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 stosowanej w obu analizowanych populacjach dzieci okazał się dobry**.

#### Szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie przed 34. tygodniem ciąży

Analiza danych z randomizowanego badania klinicznego [51] nie wykazała istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) między obiema grupami (dzieci urodzone przed 30. tygodniem ciąży w porównaniu do

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

dzieci urodzonych pomiędzy 30.-34. tygodniem ciąży) w zakresie immunogenności szczepionki PCV7 mierzonej na podstawie odsetka dzieci osiągających minimalne ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne wszystkich analizowanych przeciwciał (skierowanych przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) po zastosowaniu trzech dawek (szczepienie pierwotne) szczepionki PCV7 oraz po podaniu dawki uzupełniającej. Jedynie troje dzieci z grupy urodzonych między 30.-34. tygodniem ciąży nie osiągnęło minimalnego ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) stężenia ochronnego przeciwciał anty-4 (N=2) i anty-18C (N=1). W populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 30. tygodniem ciąży wszystkie uzyskały minimalne stężenie ochronne analizowanych przeciwciał, a w grupie dzieci urodzonych między 30.-34. tygodniem ciąży wszystkie dzieci osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciw serotypom: 6B., 9V., 14., 19F. i 23F. Zatem, **szczepionka PCV7 jest podobnie immunogenna w populacji dzieci urodzonych przed 30. tygodniem ciąży oraz w populacji dzieci urodzonych między 30.-34. tygodniem ciąży.**

W badaniu klinicznym [51] nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania następujących działań niepożądanych: zaczerwienienie w miejscu iniekcji, gorączka powyżej  $39^{\circ}\text{C}$ , gorączka co najmniej  $38^{\circ}\text{C}$ , ospałość, wymioty, bezdech, utrata apetytu, zarówno po 3 dawkach szczepień pierwotnych, jak i po dawce uzupełniającej szczepionki PCV7 oraz po 3 dawkach szczepień pierwotnych w przypadku obrzęku/ stwardnienia w miejscu iniekcji i po dawce uzupełniającej w przypadku niepokoju/ płaczliwości/ drażliwości. Ponadto, w obu grupach nie odnotowano żadnego przypadku wystąpienia takich działań niepożądanych jak: ospałość, wymioty, bezdech, utrata apetytu, po dawce uzupełniającej szczepionki PCV7. Zatem, **stosowanie szczepionki PCV7 jest podobnie bezpieczne w populacji dzieci urodzonych przed 30. tygodniem ciąży oraz w populacji dzieci urodzonych między 30.-34. tygodniem ciąży.**

Jedynie obrzęk/ stwardnienie w miejscu iniekcji po dawce uzupełniającej szczepionki PCV7 występowały istotnie statystycznie częściej ( $p < 0,05$ ), a niepokój/ płaczliwość/ drażliwość po trzech dawkach szczepień pierwotnych występowały istotnie statystycznie rzadziej ( $p < 0,05$ ) w grupie dzieci urodzonych przed 30. tygodniem ciąży, w porównaniu do grupy dzieci urodzonych pomiędzy 30.-34. tygodniem ciąży.

#### Szczepionka PCV7 w porównaniu do braku szczepienia w populacji dzieci z przebyłym ostrym zapaleniem ucha środkowego

W randomizowanym badaniu klinicznym [52] porównywano skuteczność kliniczną szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 3+1 (dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy przy pierwszym szczepieniu) lub 2+1 (dzieci w wieku co najmniej 6 miesięcy przy pierwszym szczepieniu) z brakiem szczepienia (grupa kontrolna) u dzieci z grupy ryzyka – po przebyciu co najmniej 1 epizodu ostrego zapalenia ucha

8.1. Szczepionka PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

środkowego i zagrożonych kolejnymi nawrotami choroby. W badaniu wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie ryzyka wystąpienia: kolejnego epizodu zapalenia ucha środkowego w okresie do 4 tygodni po 1. dawce szczepionki PCV7 oraz w okresie ponad 4 tygodni od 1. dawki szczepionki ( $p > 0,05$ ; w publikacji referencyjnej [52] wykazano istotną statystycznie ( $p = 0,03$ ) redukcję ryzyka wystąpienia kolejnego epizodu zapalenia ucha środkowego w okresie obserwacji powyżej 4 tygodni od pierwszej dawki szczepionki do 2. roku życia) oraz nawracającego, ostrego zapalenia ucha środkowego ( $p > 0,05$ ). Natomiast wykazano, że szczepionka PCV7 **istotnie statystycznie zmniejszała ryzyko konieczności założenia drenu** (w publikacji referencyjnej [52] wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami  $p = 0,02$ ; nie było możliwości wykonania obliczeń przez autorów analizy, ze względu na brak potrzebnych danych) **oraz konieczności odbycia wizyty u lekarza** ( $p < 0,05$ ; w publikacji referencyjnej [52] również wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy analizowanymi grupami  $p = 0,02$ ). Podsumowując, **szczepionka PCV7 była skuteczna klinicznie w populacji dzieci po przebytych zapaleniu ucha środkowego.**

W trakcie badania klinicznego [52] **nie zanotowano żadnych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem szczepionki PCV7.**

#### Szczepionka PCV7 w porównaniu do braku szczepienia w populacji dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym

W analizowanym, nierandomizowanym badaniu klinicznym [53] wykazano, że zastosowanie szczepionki PCV7 u dzieci z grupy ryzyka (dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym) w schemacie szczepień do 5. roku życia (w zależności od wieku dzieci przy pierwszym szczepieniu stosowano schematy: 3+1, 2+1, 2+0 lub 1+0), w porównaniu do braku szczepienia u zdrowych dzieci (bez wszczepionego implantu ślimakowego), nie wpływało istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) na ryzyko wykrycia w nosogardzieli antygenów pneumokokowych. **Może to oznaczać zmniejszoną immunogenność szczepionki PCV7 w tej grupie ryzyka w porównaniu z dziećmi zdrowymi.**

W badaniu klinicznym [53] nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

#### Szczepionka PCV7 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV

W badaniu referencyjnym [54] wykazano, że zastosowanie szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0, 2+0 lub 1+0 (zależnie od wieku dzieci przy pierwszym szczepieniu) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, w porównaniu do populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, nie wpływało istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) na immunogenność szczepionki mierzonej w oparciu o odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) wszystkich analizowanych



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

przeciwciał (przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.). Ponadto, wszystkie dzieci niezakażone wirusem HIV uzyskały minimalne stężenie ochronne przeciwciał anti-4 i anti-19F. Zatem, **szczepionka PCV7 jest równie immunogenna w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV, jak i w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV.**

W zakresie profilu bezpieczeństwa [54] nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami (dzieci zakażone wirusem HIV vs dzieci niezakażone wirusem HIV) odnośnie do częstości występowania następujących działań niepożądanych: miejscowych i ogólnych, zarówno po 1., jak i po 2. dawce szczepionki PCV7 oraz po 1. dawce szczepionki PCV7 w przypadku gorączki. Jedynie gorączka po 2. dawce szczepionki PCV7 występowała istotnie statystycznie rzadziej ( $p < 0,05$ ) w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV, w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV. **Szczepionka PCV7 jest zatem bezpieczna i dobrze tolerowana w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV.**

Szczepionka PCV7 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV leczonych lub nieleczonych przeciwwirusowo lub dzieci niezakażonych wirusem HIV, ale których matki są zakażone, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV

W badaniu referencyjnym [55] wykazano, że zastosowanie szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 **istotnie statystycznie zwiększyło** ( $p < 0,05$ ) odsetek dzieci osiągających minimalne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał anti-6B w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV i leczonych przeciwwirusowo, w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie immunogenności szczepionki PCV7 mierzonej w oparciu o odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne pozostałych analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 4., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) oraz o odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał: anti-9V, anti-19F i anti-23F.

Natomiast, zastosowanie szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 **istotnie statystycznie zmniejszyło** ( $p < 0,05$ ) odsetek dzieci osiągających: minimalne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał anti-18C oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał: anti-9V, anti-19F i anti-23F, w grupie dzieci zakażonych wirusem HIV i nieleczonych przeciwwirusowo, w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV. W przypadku pozostałych analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 19F., 23F.) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie immunogenności szczepionki PCV7 mierzonej w oparciu o odsetek dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne stężenie ochronne.

Odsetek dzieci osiągających minimalne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał anti-6B i anti-23F był **istotnie statystycznie większy** ( $p < 0,05$ ) w grupie dzieci niezakażonych wirusem HIV, ale

8.1. Szczepionka PCV13 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji dzieci urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub z masą urodzeniową poniżej 2 500 g lub w populacji dzieci z określonych grup ryzyka

9.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

---

których matki są zakażone wirusem HIV, w porównaniu do grupy dzieci niezakażonych wirusem HIV. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie odsetka dzieci osiągających: minimalne stężenie ochronne pozostałych analizowanych przeciwciał (przeciw serotypom: 4., 9V., 14., 18C., 19F.) oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał: anty-9V, anty-19F i anty-23F.

W badaniu klinicznym [55] nie analizowano profilu bezpieczeństwa.

## **9. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w populacji ogólnej**

### **9.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej**

Analizowano dwie szczepionki przeciwko pneumokokom:

- PHiD-CV - szczepionka 10-walentna, skoniugowana,
- PCV7 - szczepionka 7-walentna, skoniugowana (szczepionka referencyjna).

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom wykonywanego w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia włączono wyniki sześciu wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych o akronimach: 10PN-PD-DIT-001 [56]-[62], 10PN-PD-DIT-003 [63]-[65], 10PN-PD-DIT-011 [66]-[74], 10PN-PD-DIT-012 [75]-[80], 10PN-PD-DIT-027 [81]-[86], 10PN-PD-DIT-036 [87]-[93]. Ponadto, włączono referencję [94] (analizę zbiorczą), w której przedstawiono dane dotyczące profilu bezpieczeństwa badanych szczepionek z trzech uwzględnionych badań klinicznych [56]-[62], [66]-[74], [75]-[80]. Dziewięć włączonych referencji: [61], [62], [74], [76], [94], [80], [84], [85], [93], zostało opublikowanych w postaci pełnotekstowych artykułów, a pozostałe referencje zostały dotychczas opublikowane w formie protokołów badań (z uzyskanymi wynikami lub bez) lub doniesień konferencyjnych. Dodatkowo, włączono dwa opracowania wtórne [95], [96] dotyczące uwzględnionych badań.

Referencje dotyczące badania o akronimie 10PN-PD-DIT-041 EXT: 007 Y1 i Y2 [161], [162], [163] uwzględniają ocenę pamięci odpornościowej u dzieci wcześniej zaszczepionych w schemacie 3+1 po 1. roku i po 2. roku od podania dawki uzupełniającej. W referencjach dotyczących badania o akronimie 10PN-PD-DIT-022 [164], [166] i Vesikari T., et al. 2010 [165] przedstawiono wyniki dotyczące immunogenności i profilu bezpieczeństwa dawki uzupełniającej szczepionki PHiD-CV razem ze szczepionką MMR (grupa 1: dawka uzupełniająca PHiD-CV i MMR w wieku 12-14 miesięcy i MMR +

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

dawka uzupełniająca Infanrix Hexa<sup>®</sup> w wieku 42-56 miesięcy; grupa 2: MMR + dawka uzupełniająca Infanrix Hexa<sup>®</sup> w wieku 12-14 miesięcy i MMR + dawka uzupełniająca PHiD-CV w wieku 42-56 miesięcy; grupa 3: dawka uzupełniająca PHiD-CV + dawka uzupełniająca Infanrix Hexa<sup>®</sup> w wieku 12-14 miesięcy).

Referencje dotyczące badania o akronimie 10PN-PD-DIT-008 BST: 003 [167] i Knuf M., et al. 2011 [170] przedstawiają wyniki uzyskane po podaniu dawki uzupełniającej nieskoniugowanej, polisacharydowej szczepionki przeciw pneumokokowej PPV23. Referencje dotyczące badania o akronimie 10PN-PD-DIT-061 EXT: 008 [168], [169] przedstawiają wyniki uzyskane po podaniu dodatkowej dawki dzieciom w wieku 46-50 miesięcy życia.

Wyniki z powyższych referencji przedstawiono w rozdziale dotyczącym badań o niższej wiarygodności, ponieważ z wymienionych wcześniej powodów nie odpowiadają one wskazaniom niniejszej analizy. Dotyczą odmiennych punktów końcowych (ocena pamięci odpornościowej lub immunogenności różnych kombinacji podania szczepionek PHiD-CV i MMR) lub zastosowania innych, nieuwzględnionych jako komparator szczepionek (polisacharydowa, nieskoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa PPV23).

Ze względu na podobną: metodykę badań, charakterystykę populacji, schemat szczepień, analizowane punkty końcowe, okres obserwacji i ocenę w skali *Jadad*, możliwa jest meta-analiza wyników badań klinicznych o akronimach: 10PN-PD-DIT-001 [56]-[62], 10PN-PD-DIT-003 [63]-[65], 10PN-PD-DIT-011 [66]-[74], 10PN-PD-DIT-012 [75]-[80], 10PN-PD-DIT-027 [81]-[86], 10PN-PD-DIT-036 [87]-[93] (patrz Aneks do niniejszego załącznika do Analizy klinicznej rozdział. 16.4).

W uwzględnionych badaniach o akronimach: 10PN-PD-DIT-001 [56]-[62], 10PN-PD-DIT-003 [63]-[65], 10PN-PD-DIT-011 [66]-[74], 10PN-PD-DIT-012 [75]-[80], 10PN-PD-DIT-027 [81]-[86], 10PN-PD-DIT-036 [87]-[93], wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji ATP (ang. *According To Protocol*) zdefiniowanej jako populacja dzieci poddanych szczepieniu, dla których są dostępne dane dotyczące immunogenności szczepionki. Natomiast, wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji TVC (ang. *Total Vaccinated Cohort*) zdefiniowanej jako populacja dzieci, z których każde przyjęło co najmniej jedną dawkę szczepionki. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła: 31 dni.

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji (technologii wnioskowanej i opcjonalnej) oraz kryteriami włączenia i wykluczenia z badania znajduje się w Aneksie do Analizy klinicznej. Natomiast, zwarte omówienie analizowanych, referencyjnych badań klinicznych z uwzględnieniem populacji, schematu leczenia, podawanych szczepionek oraz punktów końcowych znajduje się w rozdziale 16.4. (Aneks do niniejszego załącznika

do Analizy klinicznej).

W analizie wzięto pod uwagę następujące parametry kliniczne:

- odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne ( $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał dla poszczególnych antygenów po 3. dawce szczepionki mierzone w teście ELISA;
- odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną (określającą siłę opłaszczania antygeny przez przeciwciała) w mianie  $\geq 8$  poszczególnych przeciwciał po 3. dawce szczepionki mierzoną w teście OPA;
- profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: ciężkiego działania niepożądanego bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki  $\geq 38^\circ\text{C}$ , drażliwości lub utraty apetytu) po 3. dawce szczepionki.

Ze względu na podobne metody przeprowadzenia badań, podobną populację oraz te same analizowane parametry kliniczne możliwe było przeprowadzenie meta-analizy danych dla badań [56]-[62], [63]-[65], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93]. Charakterystykę i porównanie badań klinicznych przydatnych do meta-analizy umieszczono w rozdziale 16.4 (Aneks do niniejszego załącznika do Analizy klinicznej). Meta-analizy dotyczyły:

- odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne ( $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 3. dawce szczepionki mierzone w teście ELISA; przeprowadzono meta-analizę danych dla badań [56], [57], [61]; [63], [64]; [66], [67], [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93],
- odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 3. dawce szczepionki; przeprowadzono meta-analizę dla badań [56], [57], [61]; [63], [64]; [66], [67], [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93],
- odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne ( $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw antygenom: 6A. i 19A. po 3. dawce szczepionki; przeprowadzono meta-analizę danych dla badań [61]; [74]; [76]; [81], [83]; [87], [93],
- profilu bezpieczeństwa dla danych z badań [57]; [64]; [67], [94]; [75]; [81]; [87]; meta-analiza dotyczyła ryzyka wystąpienia po każdej dawce szczepionki: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki  $\geq 38^\circ\text{C}$ , drażliwości lub utraty apetytu,
- profilu bezpieczeństwa dla danych z badań [57]; [64]; [67]; [75]; [81]; [87]; meta-analiza dotyczyła ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 3 dawkach szczepionki.

W przypadku badania [75]-[80] wyniki w publikacji [94] przedstawiono oddzielnie dla populacji polskiej oraz filipińskiej. W niniejszej analizie uwzględniono wyniki uzyskane w populacji polskiej.

#### **9.1.1. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 w**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

### **schemacie trzech dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia**

#### **Minimalne stężenie ochronne $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał**

Do analizy surogatu włączono wyniki z sześciu randomizowanych badań klinicznych [56]-[62], [63]-[65], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93] uwzględnionych w referencjach [56], [57], [61]; [63], [64]; [66], [67], [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93].

9.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

**Tabela 54. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,2 \mu\text{g}/\text{mL}$  (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.).**

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB/Peto OR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Anty-1	[56][57][61]	1 070/ 1 100 (97,3)	15/ 371 (4,0)	<0,05	24,06 [14,82; 39,46]	NNT=2 [2; 2]
	[63][64]	58/ 59 (98,3)	1/ 58 (1,7)	<0,05	57,02 [10,75; 322,37]	NNT=2 [2; 2]
	[66][67][74]	161/ 173 (93,1)	1/ 170 (0,6)	<0,05	158,21 [28,57; 895,86]	NNT=2 [2; 2]
	[75][76]	280/ 285 (98,2)	3/ 96 (3,1)	<0,05	31,44 [11,18; 91,96]	NNT=2 [2; 2]
	[81][83]	176/ 178 (98,9)	5/ 178 (2,8)	<0,05	35,20 [15,43; 82,02]	NNT=2 [2; 2]
	[87][93]	344/ 344 (100)	7/ 123 (5,7)	<0,05	16,51 [8,85; 35,87]	NNT=2 [2; 2]
	<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>					
Suma	2 089/ 2 139 (97,7)	32/ 996 (3,2)	<0,0001	27,92 [20,03; 38,90]	NNT=2 [2; 2]	
Anty-4	[56][57][61]	1 074/ 1 106 (97,1)	373/ 373 (100)	<0,05	0,97 [0,96; 0,98]	NNH=35 [25; 54]
	[63][64]	57/ 59 (96,6)	58/ 58 (100)	>0,05	0,97 [0,89; 1,05]	-
	[66][67][74]	170/ 173 (98,3)	170/ 170 (100)	>0,05	0,98 [0,95; 1,01]	-
	[75][76]	282/ 285 (98,9)	96/ 96 (100)	>0,05	0,99 [0,97; 1,04]	-
	[81][83]	180/ 185 (97,3)	189/ 191 (99,0)	>0,05	0,98 [0,95; 1,01]	-
	[87][93]	343/ 344 (99,7)	123/ 123 (100)	>0,05	1,00 [0,99; 1,04]	-
	<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>					
Suma	2 106/ 2 152 (97,9)	1 009/ 1 011 (99,8)	0,02	0,99 [0,97; 998]	NNH=52 [38; 80]	
Anty-5	[56][57][61]	1 093/ 1 104 (99,0)	7/ 374 (1,9)	<0,05	52,90 [25,97; 108,85]	NNT=2 [2; 2]
	[63][64]	58/ 59 (98,3)	1/ 58 (1,7)	<0,05	57,02 [10,75; 322,37]	NNT=2 [2; 2]
	[66][67][74]	171/ 173 (98,8)	4/ 168 (2,4)	<0,05	41,51 [16,58; 106,33]	NNT=2 [2; 2]
	[75][76]	282/ 285 (98,9)	2/ 96 (2,1)	<0,05	47,49 [13,59; 172,63]	NNT=2 [2; 2]
	[81][83]	179/ 181 (98,9)	0/ 178 (0)	<0,05	Peto OR=51,67 [34,18; 78,10]	NNT=2 [2; 2]
	[87][93]	344/ 344 (100)	18/ 123 (14,6)	<0,05	6,83 [4,55; 10,53]	NNT=2 [2; 2]
	<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (Peto OR)</b>					
Suma	2 127/ 2 146 (99,1)	32/ 997 (3,2)	<0,0001	100,53 [84,87; 119,08]	NNT=2 [2; 2]	
Anty-6B	[56][57][61]	725/ 1 100 (65,9)	294/ 372 (79,0)	<0,05	0,83 [0,78; 0,89]	NNH=8 [6; 13]
	[63][64]	39/ 59 (66,1)	46/ 58 (79,3)	>0,05	0,83 [0,65; 1,04]	-
	[66][67][74]	151/ 173 (87,3)	157/ 169 (92,9)	>0,05	0,94 [0,87; 1,01]	-
	[75][76]	244/ 285 (85,6)	91/ 96 (94,8)	<0,05	0,90 [0,85; 0,98]	NNH=11 [7; 51]
	[81][83]	113/ 174 (64,9)	124/ 180 (68,9)	>0,05	0,94 [0,81; 1,09]	-
	[87][93]	318/ 344 (92,4)	121/ 123 (98,4)	<0,05	0,94 [0,90; 0,99]	NNH=17 [11; 72]

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB/Peto OR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
	<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>					
	Suma	1 590/ 2 135 (74,5)	833/ 998 (83,5)	0,0005	0,90 [0,86; 0,96]	NNH=12 [9; 17]
Anty-7F	[56][57][61]	1 101/ 1 107 (99,5)	17/ 375 (4,5)	<0,05	21,94 [13,93; 34,91]	NNT=2 [2; 2]
	[63][64]	58/ 59 (98,3)	3/ 58 (5,2)	<0,05	19,01 [6,95; 55,42]	NNT=2 [2; 2]
	[66][67][74]	171/ 173 (98,8)	5/ 169 (3,0)	<0,05	33,41 [14,67; 77,83]	NNT=2 [2; 2]
	[75][76]	285/ 285 (100)	5/ 96 (5,2)	<0,05	17,61 [8,59; 44,47]	NNT=2 [2; 2]
	[81][83]	186/ 187 (99,5)	11/ 183 (6,0)	<0,05	16,55 [9,52; 29,35]	NNT=2 [2; 2]
	[87][93]	344/ 344 (100)	4/ 123 (3,3)	<0,05	27,52 [12,38; 78,52]	NNT=2 [2; 2]
		<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>				
	Suma	2 145/ 2 155 (99,5)	45/ 1 004 (4,5)	<0,0001	21,78 [16,34; 29,03]	NNT=2 [2; 2]
Anty-9V	[56][57][61]	1 082/ 1 103 (98,1)	372/ 374 (99,5)	>0,05	0,99 [0,98; 1,001]	-
	[63][64]	56/ 59 (94,9)	57/ 58 (98,3)	>0,05	0,97 [0,87; 1,05]	-
	[66][67][74]	170/ 173 (98,3)	167/ 169 (98,8)	>0,05	0,99 [0,96; 1,03]	-
	[75][76]	285/ 285 (100)	96/ 96 (100)	>0,05	1,00 [0,99; 1,04]^	-
	[81][83]	181/ 186 (97,3)	184/ 187 (98,4)	>0,05	0,99 [0,95; 1,02]	-
	[87][93]	343/ 344 (99,7)	122/ 123 (99,2)	>0,05	1,01 [0,99; 1,04]	-
		<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>				
	Suma	2 117/ 2 150 (98,5)	998/ 1 007 (99,1)	0,37	1,00 [0,98; 1,01]	-
Anty-14	[56][57][61]	1 095/ 1 100 (99,5)	372/ 374 (99,5)	>0,05	1,00 [0,99; 1,02]	-
	[63][64]	57/ 59 (96,6)	58/ 58 (100)	>0,05	0,97 [0,89; 1,05]	-
	[66][67][74]	173/ 173 (100)	168/ 169 (99,4)	>0,05	1,01 [0,98; 1,03]	-
	[75][76]	285/ 285 (100)	96/ 96 (100)	>0,05	1,00 [0,99; 1,04]^	-
	[81][83]	187/ 187 (100)	192/ 192 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,02]^	-
	[87][89][93]	342/ 344 (99,4)	123/ 123 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,03]	-
		<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>				
	Suma	2 139/ 2 148 (99,6)	1 009/ 1 012 (99,7)	0,81	1,00 [0,99; 1,01]	-
Anty-18C	[56][57][61]	1 058/ 1 102 (96,0)	370/ 374 (98,9)	<0,05	0,97 [0,96; 0,99]	NNH=35 [23; 95]
	[63][64]	59/ 59 (100)	57/ 58 (98,3)	>0,05	1,02 [0,94; 1,09]	-
	[66][67][74]	172/ 173 (99,4)	167/ 169 (98,8)	>0,05	1,01 [0,98; 1,04]	-
	[75][76]	281/ 285 (98,6)	95/ 96 (99,0)	>0,05	1,00 [0,97; 1,05]	-
	[81][83]	178/ 189 (94,2)	187/ 191 (97,9)	>0,05	0,96 [0,92; 1,002]	-

9.1. Szczepionka PH1D-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PH1D-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB/Peto OR [CI 95%]*	NNH/NNH [CI 95%]*
	[87][93]	343/ 344 (99,7)	123/ 123 (100)	>0,05	1,00 [0,99; 1,04]	-
	<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>					
	Suma	2 091/ 2 152 (97,2)	999/ 1 011 (98,8)	0,34	0,99 [0,97; 1,01]	-
Anty-19F	[56][57][61]	1 053/ 1 104 (95,4)	372/ 375 (99,2)	<0,05	0,96 [0,95; 0,98]	NNH=27 [19; 49]
	[63][64]	58/ 59 (98,3)	57/ 58 (98,3)	>0,05	1,00 [0,92; 1,08]	-
	[66][67][74]	171/ 173 (98,8)	170/ 170 (100)	>0,05	0,99 [0,96; 1,02]	-
	[75][76]	282/ 285 (98,9)	95/ 96 (99,0)	>0,05	1,00 [0,98; 1,05]	-
	[81][83]	174/ 183 (95,1)	189/ 189 (100)	<0,05	0,95 [0,91; 0,98]	NNH=21 [12; 39]
	[87][93]	340/ 344 (98,8)	123/ 123 (100)	>0,05	0,99 [0,97; 1,03]	-
	<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>					
	Suma	2 078/ 2 148 (96,7)	1 006/ 1 011 (99,5)	0,03	0,98 [0,96; 0,998]	NNH=37 [28; 54]
Anty-23F	[56][57][61]	897/ 1 102 (81,4)	352/ 374 (94,1)	<0,05	0,86 [0,83; 0,90]	NNH=8 [7; 11]
	[63][64]	46/ 59 (78,0)	56/ 58 (96,6)	<0,05	0,81 [0,68; 0,92]	NNH=6 [4; 14]
	[66][67][74]	160/ 173 (92,5)	159/ 169 (94,1)	>0,05	0,98 [0,92; 1,04]	-
	[75][76]	269/ 285 (94,4)	95/ 96 (99,0)	>0,05	0,95 [0,92; 1,003]	-
	[81][83]	133/ 175 (76,0)	171/ 184 (92,9)	<0,05	0,82 [0,74; 0,89]	NNH=6 [5; 11]
	[87][93]	331/ 344 (96,2)	121/ 123 (98,4)	>0,05	0,98 [0,95; 1,02]	-
	<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>					
	Suma	1 836/ 2 138 (85,9)	954/ 1 004 (95,0)	0,01	0,91 [0,85; 0,97]	NNH=11 [9; 15]

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczone metodą korekty zerowej. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, meta-analizę obliczano za pomocą Peto OR (w tabeli wyniki cząstkowe obliczano odpowiednio za pomocą RB – gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub Peto OR – gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Meta-analiza wykazała, że **szczepionka PHiD-CV stosowana w grupie badanej była istotnie statystycznie bardziej immunogenna od szczepionki PCV7 stosowanej w grupie kontrolnej w zakresie odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał:**

- anty-1 ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=6,41$ ;  $df=5$ ;  $p=0,27$ ),
- anty-5 ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=43,90$ ;  $df=5$ ;  $p < 0,0001$ ),
- anty-7F ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=2,40$ ;  $df=5$ ;  $p=0,79$ ),

w ciągu 1 miesiąca od podania trzeciej dawki szczepionki. **Jest to związane z nieobecnością antygeny pneumokokowego serotypu: 1., 5., 7F. w szczepionce PCV7.** Obliczenia wskazują, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, spowoduje, że 1 dziecko na 2 dzieci osiągnie minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi: 1., 5., 7F. pneumokoków, w okresie obserwacji 1 miesiąca od zastosowania trzeciej dawki szczepionki.

**Szczepionka PHiD-CV była istotnie statystycznie mniej immunogenna, w porównaniu do szczepionki PCV7, w odniesieniu do odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał:**

- anty-4 ( $p=0,02$ ; *Cochran*  $Q=12,47$ ;  $df=5$ ;  $p=0,03$ ),
- anty-6B ( $p=0,0005$ ; *Cochran*  $Q=15,63$ ;  $df=5$ ;  $p=0,01$ ),
- anty-19F ( $p=0,03$ ; *Cochran*  $Q=16,93$ ;  $df=5$ ;  $p=0,01$ ),
- anty-23F ( $p=0,01$ ; *Cochran*  $Q=60,35$ ;  $df=5$ ;  $p < 0,0001$ ),

w okresie 1 miesiąca po podaniu trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzone obliczenia wykazały, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, spowoduje, że 1 dziecko na:

- 52 dzieci nie osiągnie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 4. pneumokoków,
- 12 dzieci nie osiągnie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 6B. pneumokoków,
- 37 dzieci nie osiągnie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 19F. pneumokoków,
- 11 dzieci nie osiągnie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 23F. pneumokoków,

w okresie obserwacji 1 miesiąca od zastosowania trzeciej dawki szczepionki.

**Nie wykazano istotnych statystycznie różnic** pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do immunogenności szczepionki PHiD-CV i PCV7 mierzonej za pomocą odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał:

- anty-9V ( $p=0,37$ ; *Cochran*  $Q=11,84$ ;  $df=5$ ;  $p=0,04$ ),
- anty-14 ( $p=0,81$ ; *Cochran*  $Q=2,47$ ;  $df=5$ ;  $p=0,78$ ),

9.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

---

- anty-18C ( $p=0,34$ ; *Cochran Q*=18,13;  $df=5$ ;  $p=0,01$ ).

#### **Aktywność opsonofagocytarna w mianie $\geq 8$ przeciwciał**

Do analizy surogatu włączono wyniki z sześciu randomizowanych badań klinicznych [56]-[62], [63]-[65], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93] uwzględnionych w referencjach [56], [57], [61]; [63], [64]; [66], [67], [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93].

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**Tabela 55. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie  $\geq 8$  (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.).**

Analizowane miano przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB/Peto OR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Opsono-1	[56][57][61]	176/ 268 (65,7)	4/ 89 (4,5)	<0,05	14,61 [5,95; 37,41]	NNT=2 [2; 2]
	[63][64]	28/ 52 (53,8)	1/ 50 (2,0)	<0,05	26,92 [5,04; 153,87]	NNT=2 [2; 3]
	[66][67][74]	81/ 161 (50,3)	2/ 156 (1,3)	<0,05	39,24 [10,96; 143,80]	NNT=3 [2; 3]
	[75][76]	62/ 144 (43,1)	0/ 49 (0)	<0,05	Peto OR=7,13 [3,57; 14,25]	NNT=3 [2; 3]
	[81][83]	77/ 126 (61,1)	8/ 125 (6,4)	<0,05	9,55 [4,96; 18,88]	NNT=2 [2; 3]
	[87][93]	150/ 162 (92,6)	8/ 62 (12,9)	<0,05	7,18 [3,94; 13,87]	NNT=2 [2; 2]
	<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (Peto OR)</b>					
Suma	574/ 913 (62,9)	23/ 531 (4,3)	<0,0001	13,42 [10,60; 17,00]	NNT=2 [2; 2]	
Opsono-4	[56][57][61]	266/ 267 (99,6)	88/ 88 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,05]	-
	[63][64]	50/ 51 (98,0)	50/ 50 (100)	>0,05	0,98 [0,91; 1,08]	-
	[66][67][74]	155/ 159 (97,5)	154/ 154 (100)	>0,05	0,98 [0,94; 1,01]	-
	[75][76]	143/ 145 (98,6)	49/ 49 (100)	>0,05	0,99 [0,96; 1,08]	-
	[81][83]	130/ 132 (98,5)	129/ 129 (100)	>0,05	0,98 [0,95; 1,02]	-
	[87][93]	158/ 161 (98,1)	63/ 63 (100)	>0,05	0,99 [0,95; 1,06]	-
	<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>					
Suma	902/ 915 (98,6)	533/ 533 (100)	0,09	0,99 [0,97; 1,002]	-	
Opsono-5	[56][57][61]	239/ 263 (90,9)	3/ 88 (3,4)	<0,05	26,66 [9,51; 77,97]	NNT=2 [2; 2]
	[63][64]	48/ 52 (92,3)	1/ 50 (2,0)	<0,05	46,15 [8,78; 261,10]	NNT=2 [2; 2]
	[66][67][74]	141/ 159 (88,7)	3/ 153 (2,0)	<0,05	45,22 [15,80; 132,70]	NNT=2 [2; 2]
	[75][76]	127/ 144 (88,2)	0/ 49 (0)	<0,05	Peto OR=49,35 [24,96; 97,57]	NNT=2 [2; 2]
	[81][83]	122/ 134 (91,0)	2/ 132 (1,5)	<0,05	60,09 [16,98; 218,78]	NNT=2 [2; 2]
	[87][93]	161/ 165 (97,6)	6/ 62 (9,7)	<0,05	10,08 [4,99; 21,64]	NNT=2 [2; 2]
	<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (Peto OR)</b>					
Suma	838/ 917 (91,4)	15/ 534 (2,8)	<0,0001	44,55 [35,47; 55,95]	NNT=2 [2; 2]	
Opsono-6B	[56][57][61]	242/ 262 (92,4)	85/ 89 (95,5)	>0,05	0,97 [0,92; 1,04]	-
	[63][64]	46/ 50 (92,0)	48/ 49 (98,0)	>0,05	0,94 [0,83; 1,04]	-
	[66][67][74]	121/ 148 (81,8)	147/ 151 (97,4)	<0,05	0,84 [0,77; 0,90]	NNH=7 [5; 11]
	[75][76]	122/ 145 (84,1)	44/ 49 (89,8)	>0,05	0,94 [0,84; 1,09]	-
	[81][83]	104/ 130 (80,0)	105/ 123 (85,4)	>0,05	0,94 [0,83; 1,05]	-
	[87][93]	152/ 162 (93,8)	63/ 63 (100)	>0,05	0,94 [0,90; 1,01]	-

9.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Analizowane miano przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB/Peto OR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
	<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>					
	Suma	787/ 897 (87,7)	492/ 524 (93,9)	0,0007	0,93 [0,89; 0,97]	NNH=17 [12; 33]
Opsono-7F	[56][57][61]	263/ 264 (99,6)	16/ 88 (18,2)	<0,05	5,48 [3,62; 8,65]	NNT=2 [2; 2]
	[63][64]	51/ 52 (98,1)	9/ 46 (19,6)	<0,05	5,01 [2,95; 9,22]	NNT=2 [2; 2]
	[66][67][74]	153/ 158 (96,8)	21/ 138 (15,2)	<0,05	6,36 [4,37; 9,53]	NNT=2 [2; 2]
	[75][76]	141/ 144 (97,9)	5/ 49 (10,2)	<0,05	9,60 [4,50; 22,07]	NNT=2 [2; 2]
	[81][83]	125/ 127 (98,4)	38/ 114 (33,3)	<0,05	2,95 [2,32; 3,89]	NNT=2 [2; 2]
	[87][93]	164/ 164 (100)	40/ 59 (67,8)	<0,05	1,48 [1,27; 1,81]	NNT=4 [3; 5]
		<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>				
	Suma	897/ 909 (98,7)	129/ 494 (26,1)	<0,0001	4,27 [2,09; 8,71]	NNT=2 [2; 2]
Opsono-9V	[56][57][61]	268/ 268 (100)	89/ 89 (100)	>0,05	1,00 [0,99; 1,05]^	-
	[63][64]	52/ 52 (100)	50/ 50 (100)	>0,05	1,00 [0,93; 1,08]^	-
	[66][67][74]	155/ 155 (100)	149/ 150 (99,3)	>0,05	1,01 [0,98; 1,04]	-
	[75][76]	144/ 144 (100)	49/ 49 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,08]^	-
	[81][83]	129/ 129 (100)	125/ 125 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,03]^	-
	[87][93]	164/ 165 (99,4)	62/ 63 (98,4)	>0,05	1,01 [0,98; 1,09]	-
		<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>				
	Suma	912/ 913 (99,9)	524/ 526 (99,6)	0,43	1,00 [0,99; 1,01]	-
Opsono-14	[56][57][61]	266/ 267 (99,6)	88/ 89 (98,9)	>0,05	1,01 [0,99; 1,06]	-
	[63][64]	52/ 52 (100)	50/ 50 (100)	>0,05	1,00 [0,93; 1,08]^	-
	[66][67][74]	154/ 160 (96,3)	151/ 154 (98,1)	>0,05	0,98 [0,94; 1,02]	-
	[75][76]	142/ 145 (97,9)	48/ 49 (98,0)	>0,05	1,00 [0,96; 1,10]	-
	[81][83]	135/ 135 (100)	123/ 127 (96,9)	>0,05	1,03 [0,99; 1,08]	-
	[87][93]	163/ 165 (98,8)	62/ 63 (98,4)	>0,05	1,00 [0,97; 1,08]	-
		<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>				
	Suma	912/ 924 (98,7)	522/ 532 (98,1)	0,59	1,00 [0,99; 1,02]	-
Opsono-18C	[56][57][61]	249/ 266 (93,6)	84/ 88 (95,5)	>0,05	0,98 [0,93; 1,06]	-
	[63][64]	50/ 52 (96,2)	49/ 50 (98,0)	>0,05	0,98 [0,89; 1,08]	-
	[66][67][74]	144/ 157 (91,7)	149/ 149 (100)	<0,05	0,92 [0,87; 0,96]	NNH=13 [8; 21]
	[75][76]	137/ 144 (95,1)	48/ 49 (98,0)	>0,05	0,97 [0,92; 1,07]	-
	[81][83]	101/ 129 (78,3)	120/ 129 (93,0)	<0,05	0,84 [0,75; 0,93]	NNH=7 [5; 16]

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Analizowane miano przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB/Peto OR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
	[87][93]	142/ 159 (89,3)	61/ 63 (96,8)	>0,05	0,92 [0,86; 1,01]	-
	<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>					
	Suma	823/ 907 (90,7)	511/ 528 (96,8)	0,004	0,94 [0,90; 0,98]	NNH=17 [12; 29]
Opsono-19F	[56][57][61]	235/ 268 (87,7)	82/ 89 (92,1)	>0,05	0,95 [0,89; 1,04]	-
	[63][64]	50/ 52 (96,2)	49/ 50 (98,0)	>0,05	0,98 [0,89; 1,08]	-
	[66][67][74]	150/ 159 (94,3)	133/ 147 (90,5)	>0,05	1,04 [0,98; 1,12]	-
	[75][76]	142/ 143 (99,3)	45/ 49 (91,8)	<0,05	1,08 [1,02; 1,23]	NNT=14 [6; 50]
	[81][83]	121/ 133 (91,0)	106/ 130 (81,5)	<0,05	1,12 [1,01; 1,24]	NNT=11 [6; 87]
	[87][93]	159/ 164 (97,0)	55/ 61 (90,2)	<0,05	1,08 [1,00; 1,21]	NNT=15 [6; 261]
	<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>					
	Suma	857/ 919 (93,3)	470/ 526 (89,4)	0,17	1,03 [0,99; 1,09]	-
Opsono-23F	[56][57][61]	245/ 261 (93,9)	85/ 87 (97,7)	>0,05	0,96 [0,92; 1,02]	-
	[63][64]	48/ 51 (94,1)	50/ 50 (100)	>0,05	0,94 [0,85; 1,04]	-
	[66][67][74]	132/ 146 (90,4)	147/ 148 (99,3)	<0,05	0,91 [0,85; 0,95]	NNH=12 [7; 23]
	[75][76]	132/ 143 (92,3)	49/ 49 (100)	>0,05	0,93 [0,87; 1,02]	-
	[81][83]	124/ 133 (93,2)	130/ 130 (100)	<0,05	0,93 [0,88; 0,97]	NNH=15 [9; 28]
	[87][93]	160/ 164 (97,6)	62/ 63 (98,4)	>0,05	0,99 [0,95; 1,07]	-
	<b>Meta-analiza [56][57][61]; [63][64]; [66][67][74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)</b>					
	Suma	841/ 898 (93,7)	523/ 527 (99,2)	<0,0001	0,94 [0,92; 0,96]	NNH=18 [14; 26]

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczone metodą korekty zerowej. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, meta-analizę obliczano za pomocą Peto OR (w tabeli wyniki cząstkowe obliczano odpowiednio za pomocą RB – gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub Peto OR – gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).

Meta-analiza wykazała, że **zastosowanie szczepionki PHiD-CV w grupie badanej, w porównaniu do szczepionki PCV7 w grupie kontrolnej, istotnie statystycznie zwiększyło odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał:**

- anty-1 ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=18,04$ ;  $df=5$ ;  $p=0,003$ ),
- anty-5 ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=8,48$ ;  $df=5$ ;  $p=0,13$ ),
- anty-7F ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=122,72$ ;  $df=5$ ;  $p < 0,0001$ ),

w ciągu 1 miesiąca od podania trzeciej dawki szczepionki. **Wynika to z braku antygenów pneumokokowych serotypu 1., 5., 7F. w szczepionce PCV7.** Obliczenia wykazały, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, spowoduje, że 1 dziecko na 2 dzieci osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi: 1., 5., 7F. pneumokoków, w okresie obserwacji 1 miesiąca od zastosowania trzeciej dawki szczepionki.

**Szczepionka PHiD-CV była istotnie statystycznie mniej immunogenna od szczepionki PCV7 w odniesieniu do odsetka dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał:**

- anty-6B ( $p=0,0007$ ; *Cochran*  $Q=9,31$ ;  $df=5$ ;  $p=0,097$ ),
- anty-18C ( $p=0,004$ ; *Cochran*  $Q=12,86$ ;  $df=5$ ;  $p=0,02$ ),
- anty-23F ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=9,04$ ;  $df=5$ ;  $p=0,11$ ),

w okresie 1 miesiąca po podaniu trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzone obliczenia wykazały, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, spowoduje, że 1 dziecko na:

- 17 dzieci nie osiągnie aktywności opsonofagocytarnej w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 6B. lub serotypowi 18C. pneumokoków,
- 18 dzieci nie osiągnie aktywności opsonofagocytarnej w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 23F. pneumokoków,

w okresie obserwacji 1 miesiąca od zastosowania trzeciej dawki szczepionki.

**Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic** w immunogenności szczepionek PHiD-CV i PCV7, mierzonej w oparciu o odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał:

- anty-4 ( $p=0,09$ ; *Cochran*  $Q=3,08$ ;  $df=5$ ;  $p=0,69$ ),
- anty-9V ( $p=0,43$ ; *Cochran*  $Q=1,94$ ;  $df=5$ ;  $p=0,86$ ),
- anty-14 ( $p=0,59$ ; *Cochran*  $Q=4,22$ ;  $df=5$ ;  $p=0,52$ ),
- anty-19F ( $p=0,17$ ; *Cochran*  $Q=11,60$ ;  $df=5$ ;  $p=0,04$ ).

**Odpowiedź odpornościowa w odniesieniu do serotypów 6A. i 19A. w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7**

Zarówno szczepionka 7-walentna (PCV7), jak i 10-walentna (PHiD-CV), nie zawierają serotypów

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

pneumokokowych: 6A. i 19A. [172], [196]. W badaniach klinicznych wykazano natomiast, iż serotypy 6B. i 19F. zawarte w obu szczepionkach wykazują podobieństwo strukturalne do serotypów 6A. i 19A. nieobecnych w obu szczepionkach, co przekłada się na występowanie odporności krzyżowej między wymienionymi powyżej serotypami [95], [183], [195].

W tabelach poniżej przedstawiono immunogenność szczepionek PHiD-CV i PCV7 względem przeciwciał anty-6A oraz anty-19A, podawanych w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia. Immunogenność obu szczepionek oceniano w oparciu o minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał mierzone w teście ELISA oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał mierzoną w teście OPA, na podstawie 5 badań klinicznych [56]-[62], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93] uwzględnionych w referencjach [61]; [74]; [76]; [81], [83]; [87], [93]. Badanie [63]-[65] nie zawiera wyników dla analizowanych punktów końcowych.

**Tabela 56. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$  (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A., 19A.).**

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Anty-6A	[61]	246*/ 1 107 (22,2)	117*/ 375 (31,2)	<0,05	0,71 [0,59; 0,86]	NNH=12 [7; 27]
	[74]	76*/ 173 (44,2)	40*/ 70 (56,6)	>0,05	0,77 [0,60; 1,01]	-
	[75][76]	136/ 285 (47,7)	56/ 96 (58,3)	>0,05	0,82 [0,67; 1,02]	-
	[81][83]	51/ 176 (29,0)	41/ 183 (22,4)	>0,05	1,29 [0,91; 1,85]	-
	[87][93]	232/ 344 (67,4)	85/ 123 (69,1)	>0,05	0,98 [0,86; 1,13]	-
	Meta-analiza [61]; [74]; [75][76]; [81][83]; [87][93]					
	Suma	741/ 1 085 (68,3)	339/ 847 (40,0)	0,12	0,87 [0,73; 1,04]	-
Anty-19A	[61]	250*/ 1 107 (22,6)	108*/ 375 (28,7)	<0,05	0,78 [0,65; 0,95]	NNH=17 [9; 86]
	[74]	78*/ 173 (45,0)	47*/ 170 (27,7)	<0,05	1,63 [1,22; 2,19]	NNT=6 [4; 14]
	[75][76]	176/ 284 (62,0)	29/ 96 (30,2)	<0,05	2,05 [1,52; 2,86]	NNT=4 [3; 5]
	[81][83]	50/ 177 (28,2)	40/ 180 (22,2)	>0,05	1,27 [0,89; 1,82]	-
	[87][93]	203/ 344 (59,0)	33/ 123 (26,8)	<0,05	3,10 [2,34; 4,22]	NNT=4 [3; 5]
	Meta-analiza [61]; [74]; [75][76]; [81][83]; [87][93]					
	Suma	757/ 1 085 (69,8)	257/ 944 (27,2)	0,08	1,59 [0,94; 2,69]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że **szczepionka PHiD-CV stosowana w grupie badanej była równie immunogenna co szczepionka PCV7 stosowana w grupie kontrolnej w zakresie odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał anty-6A ( $p=0,12$ ; Cochran  $Q=13,18$ ;  $df=4$ ;  $p=0,01$ ) i anty-19A ( $p=0,08$ ; Cochran  $Q=69,42$ ;  $df=4$ ;  $p<0,0001$ ) w ciągu 1 miesiąca od podania trzeciej dawki szczepionki.**

**Tabela 57. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) - liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie  $\geq 8$  (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A., 19A.).**

Analizowane miano przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB/ Peto OR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*	
Opsono-6A	[61]	155*/ 268 (58,0)	61*/ 89 (68,5)	>0,05	0,84 [0,72; 1,02]	-	
	[74]	119*/ 161 (74,0)	136*/ 156 (87,4)	<0,05	0,85 [0,75; 0,94]	NNH=8 [5; 22]	
	[75][76]	83/ 137 (60,6)	36/ 48 (75,0)	>0,05	0,81 [0,66; 1,02]	-	
	[81][83]	53/ 120 (44,2)	57/ 121 (47,1)	>0,05	0,94 [0,71; 1,24]	-	
	[87][93]	134/ 158 (84,8)	54/ 60 (90,0)	>0,05	0,94 [0,85; 1,07]	-	
	Meta-analiza [61]; [74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (RB)						
	Suma	544/ 844 (64,5)	344/ 474 (72,6)	0,0002	0,87 [0,81; 0,94]	NNH=13 [8; 35]	
Opsono-19A	[61]	53*/ 268 (19,6)	3*/ 89 (3,4)	<0,05	5,87 [2,04; 17,53]	NNT=7 [5; 11]	
	[74]	32*/ 161 (19,8)	2*/ 156 (1,0)	<0,05	15,50 [4,23; 58,01]	NNT=6 [4; 8]	
	[75][76]	41/ 143 (28,7)	0/ 49 (0)	<0,05	Peto OR=5,46 [2,48; 12,04]	NNT=4 [3; 5]	
	[81][83]	31/ 129 (24,0)	17/ 130 (13,1)	<0,05	1,84 [1,08; 3,15]	NNT=10 [5; 67]	
	[87][93]	53/ 162 (32,7)	7/ 60 (11,7)	<0,05	2,80 [1,42; 5,85]	NNT=5 [4; 12]	
	Meta-analiza [61]; [74]; [75][76]; [81][83]; [87][93] (Peto OR)						
	Suma	210/ 863 (24,3)	29/ 484 (6,0)	<0,0001	3,58 [2,64; 4,86]	NNT=6 [5; 7]	

\* wartości obliczone przez autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, meta-analizę obliczano za pomocą Peto OR (w tabeli wyniki cząstkowe obliczono odpowiednio za pomocą RB – gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub Peto OR – gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).

Meta-analiza wyników wykazała, że **zastosowanie szczepionki PHiD-CV w grupie badanej istotnie statystycznie zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał anty-19A w porównaniu do szczepionki PCV7 stosowanej w grupie kontrolnej** ( $p < 0,0001$ ; *Cochran Q*=7,82; *df*=4;  $p=0,098$ ) w ciągu 1 miesiąca od podania trzeciej dawki szczepionki. Obliczenia pokazują, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, w grupie 6 dzieci spowoduje, że 1 z nich osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-19A po 3 dawkach szczepionki w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

Natomiast, **szczepionka PHiD-CV była istotnie statystycznie mniej immunogenna od szczepionki PCV7, gdy oceniano ją na podstawie odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał anty-6A** ( $p=0,0002$ ; *Cochran Q*=3,18; *df*=4;  $p=0,53$ ) w ciągu 1 miesiąca od podania trzeciej dawki szczepionki. Przeprowadzone obliczenia wykazały, że podanie szczepionki PCV7, zamiast szczepionki PHiD-CV, w grupie 13 dzieci spowoduje, że 1 z nich osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6A po 3 dawkach szczepionki w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

### 9.1.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie trzech szczepień do 6. miesiąca życia

Do analizy profilu bezpieczeństwa włączono wyniki 6 randomizowanych badań klinicznych [56]-[62],



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

[63]-[65], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93], uwzględnionych w referencjach [57]; [64]; [67], [94]; [75]; [81]; [87].

### **Ból w miejscu iniekcji**

**Tabela 58. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – wystąpienie bólu w miejscu iniekcji (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji); okres obserwacji – 4 dni po każdej dawce szczepionki.**

Działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Ból w miejscu iniekcji 1. dawka	[57]	498/ 1 230 (40,5)	137/ 415 (33,0)	<0,05	1,23 [1,06; 1,43]	14 [8; 48]
	[64]	22/ 70 (31,4)	11/ 64 (17,2)	>0,05	1,83 [0,99; 3,47]	-
	[67][94]	146/ 381 (38,3)	120/ 386 (31,1)	<0,05	1,23 [1,01; 1,50]	14 [8; 204]
	[75]	206/ 299 (68,9)	65/ 100 (65,0)	>0,05	1,06 [0,91; 1,27]	-
	[81]	159/ 260 (61,2)	142/ 260 (54,6)	>0,05	1,12 [0,97; 1,30]	-
	[87]	165/ 371 (44,5)	59/ 129 (45,7)	>0,05	0,97 [0,79; 1,22]	-
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]					
Suma	1 196/ 2 611 (45,8)	534/ 1 354 (39,4)	0,0002	1,16 [1,07; 1,25]	16 [11; 33]	
Ból w miejscu iniekcji 2. dawka	[57]	393/ 1 217 (32,3)	131/ 414 (31,6)	>0,05	1,02 [0,87; 1,21]	-
	[64]	18/ 68 (26,5)	16/ 64 (25,0)	>0,05	1,06 [0,60; 1,89]	-
	[67][94]	128/ 379 (33,8)	121/ 385 (31,4)	>0,05	1,07 [0,88; 1,32]	-
	[75]	186/ 299 (62,2)	61/ 100 (61,0)	>0,05	1,02 [0,86; 1,24]	-
	[81]	120/ 260 (46,2)	104/ 260 (40,0)	>0,05	1,15 [0,95; 1,41]	-
	[87]	103/ 366 (28,1)	37/ 127 (29,1)	>0,05	0,97 [0,71; 1,34]	-
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]					
Suma	948/ 2 589 (36,6)	470/ 1 350 (34,8)	0,27	1,05 [0,96; 1,15]	-	
Ból w miejscu iniekcji 3. dawka	[57]	324/ 1 216 (26,6)	117/ 411 (28,5)	>0,05	0,94 [0,78; 1,12]	-
	[64]	14/ 68 (20,6)	13/ 64 (20,3)	>0,05	1,01 [0,52; 1,97]	-
	[67][94]	123/ 370 (33,2)	100/ 375 (26,7)	<0,05	1,25 [1,00; 1,56]	16 [8; 19797]
	[75]	173/ 298 (58,1)	56/ 100 (56,0)	>0,05	1,04 [0,86; 1,28]	-
	[81]	87/ 259 (33,6)	73/ 260 (28,1)	>0,05	1,20 [0,92; 1,55]	-
	[87]	96/ 365 (26,3)	40/ 126 (31,7)	>0,05	0,83 [0,61; 1,14]	-
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]					
Suma	817/ 2 576 (31,7)	399/ 1 336 (29,9)	0,43	1,04 [0,94; 1,15]	-	

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Meta-analiza wyników wykazała, że **szczepionka PHiD-CV (grupa badana) istotnie statystycznie częściej, w porównaniu do szczepionki PCV7 (grupa kontrolna) wywoływała ból w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki** ( $p=0,0002$ ; *Cochran Q*=6,64; *df*=5;  $p=0,25$ ). Obliczenia wskazują, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, w grupie 16 dzieci spowoduje u 1 z nich wystąpienie działania niepożądanego, jakim jest ból w miejscu iniekcji, w okresie obserwacji 4 dni od zastosowania 1. dawki szczepionki.

**Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy analizowanymi grupami (grupą otrzymującą szczepionkę PHiD-CV oraz grupą otrzymującą szczepionkę PCV7) odnośnie do częstości występowania bólu w miejscu iniekcji po podaniu 2. dawki szczepionki ( $p=0,27$ ; *Cochran Q*=1,40;

9.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

df=5; p=0,92) oraz 3. dawki szczepionki (p=0,43; Cochran Q=7,12; df=5; p=0,21).

### Zaczerwienienie w miejscu iniekcji

**Tabela 59. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – zaczerwienienie w miejscu iniekcji (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiło zaczerwienienie w miejscu iniekcji); okres obserwacji – 4 dni po każdej dawce szczepionki.**

Działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH/NNT [CI 95%]*
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji 1. dawka	[57]	533/ 1 230 (43,3)	193/ 415 (46,5)	>0,05	0,93 [0,83; 1,06]	-
	[64]	39/ 70 (55,7)	30/ 64 (46,9)	>0,05	1,19 [0,85; 1,68]	-
	[67][94]	171/ 381 (44,9)	155/ 386 (40,2)	>0,05	1,12 [0,95; 1,32]	-
	[75]	199/ 299 (66,6)	65/ 100 (65,0)	>0,05	1,02 [0,88; 1,22]	-
	[81]	134/ 260 (51,5)	120/ 260 (46,2)	>0,05	1,12 [0,94; 1,33]	-
	[87]	201/ 371 (54,2)	72/ 129 (55,8)	>0,05	0,97 [0,82; 1,17]	-
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]					
Suma	1 277/ 2 611 (48,9)	635/ 1 354 (46,9)	0,54	1,02 [0,95; 1,10]	-	
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji 2. dawka	[57]	568/ 1 217 (46,7)	215/ 414 (51,9)	>0,05	0,90 [0,81; 1,01]	-
	[64]	30/ 68 (44,1)	29/ 64 (45,3)	>0,05	0,97 [0,67; 1,43]	-
	[67][94]	178/ 379 (47,0)	164/ 385 (42,6)	>0,05	1,10 [0,94; 1,29]	-
	[75]	204/ 299 (68,2)	59/ 100 (59,0)	>0,05	1,16 [0,98; 1,41]	-
	[81]	131/ 260 (50,4)	121/ 260 (46,5)	>0,05	1,08 [0,91; 1,29]	-
	[87]	150/ 366 (41,0)	61/ 127 (48,0)	>0,05	0,85 [0,69; 1,07]	-
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]					
Suma	1 261/ 2 589 (48,7)	649/ 1 350 (48,1)	0,89	1,01 [0,91; 1,12]	-	
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji 3. dawka	[57]	563/ 1 216 (46,3)	187/ 411 (45,5)	>0,05	1,02 [0,90; 1,15]	-
	[64]	24/ 68 (35,3)	27/ 64 (42,2)	>0,05	0,84 [0,54; 1,28]	-
	[67][94]	169/ 370 (45,7)	172/ 375 (45,9)	>0,05	1,00 [0,85; 1,16]	-
	[75]	209/ 298 (70,1)	70/ 100 (70,0)	>0,05	1,00 [0,87; 1,18]	-
	[81]	119/ 259 (45,9)	121/ 260 (46,5)	>0,05	0,99 [0,82; 1,19]	-
	[87]	156/ 365 (42,7)	53/ 126 (42,1)	>0,05	1,02 [0,81; 1,30]	-
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]					
Suma	1 240/ 2 576 (48,1)	630/ 1 336 (47,2)	0,99	1,00 [0,93; 1,07]	-	

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona meta-analiza **nie wykazała istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy analizowanymi grupami, grupą badaną otrzymującą szczepionkę PHiD-CV oraz grupą kontrolną otrzymującą szczepionkę PCV7, w zakresie częstości występowania zaczerwienienia w miejscu iniekcji po:

- 1. dawce szczepionki (p=0,54; Cochran Q=5,43; df=5; p=0,37),
- 2. dawce szczepionki (p=0,89; Cochran Q=10,32; df=5; p=0,07),
- 3. dawce szczepionki (p=0,99; Cochran Q=0,78; df=5; p=0,98).

### Obrzęk w miejscu iniekcji

**Tabela 60. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – wystąpienie obrzęku w miejscu iniekcji (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek)**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**dzieci, u których wystąpił obrzęk w miejscu iniekcji); okres obserwacji – 4 dni po każdej dawce szczepionki.**

Działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Obrzęk miejscu iniekcji 1. dawka	[57]	418/ 1 230 (34,0)	140/ 415 (33,7)	>0,05	1,01 [0,86; 1,18]	-
	[64]	23/ 70 (32,9)	17/ 64 (26,6)	>0,05	1,24 [0,74; 2,10]	-
	[67][94]	133/ 381 (34,9)	108/ 386 (28,0)	<0,05	1,25 [1,01; 1,54]	15 [8; 283]
	[75]	153/ 299 (51,2)	56/ 100 (56,0)	>0,05	0,91 [0,75; 1,14]	-
	[81]	145/ 260 (55,8)	113/ 260 (43,5)	<0,05	1,28 [1,08; 1,53]	9 [5; 27]
	[87]	131/ 371 (35,3)	46/ 129 (35,7)	>0,05	0,99 [0,76; 1,31]	-
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]					
Suma		1 003/ 2 611 (38,4)	480/ 1 354 (35,5)	0,17	1,09 [0,96; 1,24]	-
Obrzęk miejscu iniekcji 2. dawka	[57]	450/ 1 217 (37,0)	154/ 414 (37,2)	>0,05	0,99 [0,86; 1,15]	-
	[64]	19/ 68 (27,9)	13/ 64 (20,3)	>0,05	1,38 [0,75; 2,55]	-
	[67][94]	132/ 379 (34,8)	113/ 385 (29,4)	>0,05	1,19 [0,97; 1,46]	-
	[75]	163/ 299 (54,5)	51/ 100 (51,0)	>0,05	1,07 [0,87; 1,35]	-
	[81]	135/ 260 (51,9)	125/ 260 (48,1)	>0,05	1,08 [0,91; 1,28]	-
	[87]	109/ 366 (29,8)	38/ 127 (29,9)	>0,05	1,00 [0,74; 1,37]	-
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]					
Suma		1 008/ 2 589 (38,9)	494/ 1 350 (36,6)	0,15	1,06 [0,98; 1,16]	-
Obrzęk miejscu iniekcji 3. dawka	[57]	453/ 1 216 (37,3)	136/ 411 (33,1)	>0,05	1,13 [0,97; 1,32]	-
	[64]	20/ 68 (29,4)	16/ 64 (25,0)	>0,05	1,18 [0,68; 2,06]	-
	[67][94]	143/ 370 (38,6)	137/ 375 (36,5)	>0,05	1,06 [0,88; 1,27]	-
	[75]	151/ 298 (50,7)	53/ 100 (53,0)	>0,05	0,96 [0,78; 1,20]	-
	[81]	133/ 259 (51,4)	118/ 260 (45,4)	>0,05	1,13 [0,95; 1,35]	-
	[87]	108/ 365 (29,6)	44/ 126 (34,9)	>0,05	0,85 [0,64; 1,14]	-
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]					
Suma		1 008/ 2 576 (39,1)	504/ 1 336 (37,7)	0,17	1,06 [0,97; 1,16]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Meta-analiza wyników **nie wykazała istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy grupą otrzymującą szczepionkę PHiD-CV oraz grupą otrzymującą szczepionkę PCV7, odnośnie do częstości występowania obrzęku w miejscu iniekcji po:

- 1. dawce szczepionki ( $p=0,17$ ; *Cochran Q*=9,40;  $df=5$ ;  $p=0,09$ ),
- 2. dawce szczepionki ( $p=0,15$ ; *Cochran Q*=2,78;  $df=5$ ;  $p=0,73$ ),
- 3. dawce szczepionki ( $p=0,17$ ; *Cochran Q*=4,46;  $df=5$ ;  $p=0,49$ ).

## Ospalność

**Tabela 61. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – wystąpienie ospalności (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiła ospalność); okres obserwacji – 4 dni po każdej dawce szczepionki.**

Działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Ospalność 1. dawka	[57]	714/ 1 230 (58,0)	227/ 415 (54,7)	>0,05	1,06 [0,96; 1,18]	-
	[64]	44/ 70 (62,9)	33/ 64 (51,6)	>0,05	1,22 [0,91; 1,66]	-
	[67][94]	199/ 381 (52,2)	156/ 386 (40,4)	<0,05	1,29 [1,11; 1,51]	9 [6; 21]
	[75]	223/ 299 (74,6)	75/ 100 (75,0)	>0,05	0,99 [0,88; 1,15]	-

9.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
	[81]	171/ 260 (65,8)	164/ 260 (63,1)	>0,05	1,04 [0,92; 1,19]	-
	[87]	176/ 371 (47,4)	49/ 129 (38,0)	>0,05	1,25 [0,99; 1,61]	-
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]					
	Suma	1 527/ 2 611 (58,5)	704/ 1 354 (52,0)	0,02	1,11 [1,01; 1,21]	16 [11; 31]
Ospałość 2. dawka	[57]	578/ 1 217 (47,5)	187/ 414 (45,2)	>0,05	1,05 [0,93; 1,19]	-
	[64]	37/ 68 (54,4)	29/ 64 (45,3)	>0,05	1,20 [0,85; 1,71]	-
	[67][94]	176/ 379 (46,4)	161/ 385 (41,8)	>0,05	1,11 [0,95; 1,30]	-
	[75]	172/ 298 (57,7)	57/ 100 (57,0)	>0,05	1,01 [0,84; 1,25]	-
	[81]	141/ 260 (54,2)	143/ 260 (55,0)	>0,05	0,99 [0,84; 1,15]	-
	[87]	97/ 366 (26,5)	35/ 128 (27,3)	>0,05	0,97 [0,70; 1,36]	-
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]					
Suma	1 201/ 2 588 (46,4)	612/ 1 351 (45,3)	0,21	1,05 [0,97; 1,13]	-	
Ospałość 3. dawka	[57]	402/ 1 216 (33,1)	145/ 411 (35,3)	>0,05	0,94 [0,81; 1,10]	-
	[64]	27/ 68 (39,7)	29/ 64 (45,3)	>0,05	0,88 [0,59; 1,30]	-
	[67][94]	117/ 370 (31,6)	107/ 375 (28,5)	>0,05	1,11 [0,89; 1,38]	-
	[75]	152/ 298 (51,0)	41/ 100 (41,0)	>0,05	1,24 [0,97; 1,64]	-
	[81]	114/ 259 (44,0)	118/ 260 (45,4)	>0,05	0,97 [0,80; 1,17]	-
	[87]	77/ 364 (21,2)	29/ 126 (23,0)	>0,05	0,92 [0,64; 1,35]	-
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]					
Suma	889/ 2 575 (34,5)	469/ 1 336 (35,1)	0,94	1,00 [0,92; 1,10]	-	

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Meta-analiza wykazała, że **stosowanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, istotnie statystycznie częściej wywoływało ospałość po 1. dawce szczepionki** ( $p=0,02$ ; *Cochran Q*=9,46; *df*=5;  $p=0,09$ ). Obliczono, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, w grupie 16 dzieci spowoduje u 1 z nich wystąpienie ospałości w okresie obserwacji 4 dni od podania 1. dawki szczepionki.

Przeprowadzona meta-analiza **nie wykazała istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy grupą badaną otrzymującą szczepionkę PHiD-CV oraz grupą kontrolną otrzymującą szczepionkę PCV7 w odniesieniu do częstości występowania ospałości po 2. dawce szczepionki ( $p=0,21$ ; *Cochran Q*=2,01; *df*=5;  $p=0,85$ ) i po 3. dawce szczepionki ( $p=0,94$ ; *Cochran Q*=4,95; *df*=5;  $p=0,42$ ).

### **Gośćczka**

**Tabela 62. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – wystąpienie gośćczki (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiła gośćczka); okres obserwacji – 4 dni po każdej dawce szczepionki.**

Działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Gośćczka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 1. dawka	[57]	451/ 1 230 (36,7)	125/ 415 (30,1)	<0,05	1,22 [1,04; 1,44]	16 [9; 80]
	[64]	33/ 70 (47,1)	32/ 64 (50,0)	>0,05	0,94 [0,66; 1,34]	-
	[67][94]	141/ 381 (37,0)	95/ 386 (24,6)	<0,05	1,50 [1,21; 1,87]	9 [6; 18]
	[75]	190/ 299 (63,5)	54/ 100 (54,0)	>0,05	1,18 [0,98; 1,46]	-

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*	
	[81]	63/ 260 (24,2)	40/ 260 (15,4)	<0,05	1,58 [1,11; 2,25]	12 [7; 50]	
	[87]^	93/ 371 (25,1)	23/ 129 (17,8)	>0,05	1,41 [0,95; 2,13]	-	
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]						
	Suma	971/ 2 611 (37,2)	369/ 1 354 (27,3)	<0,0001	1,29 [1,17; 1,43]	11 [8; 15]	
Gorączka ≥38°C 2. dawka	[57]	429/ 1 217 (35,3)	164/ 414 (39,6)	>0,05	0,89 [0,77; 1,03]	-	
	[64]	28/ 68 (41,2)	27/ 64 (42,2)	>0,05	0,98 [0,65; 1,46]	-	
	[67][94]	138/ 379 (36,4)	142/ 385 (36,9)	>0,05	0,99 [0,82; 1,19]	-	
	[75]	184/ 298 (61,7)	51/ 100 (51,0)	>0,05	1,21 [0,99; 1,52]	-	
	[81]	60/ 260 (23,1)	60/ 260 (23,1)	>0,05	1,00 [0,73; 1,37]	-	
	[87]^	24/ 366 (6,6)	9/ 128 (7,0)	>0,05	0,93 [0,46; 1,94]	-	
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]						
Suma	863/ 2 588 (33,3)	453/ 1 351 (33,5)	0,59	0,97 [0,89; 1,07]	-		
Gorączka ≥38°C 3. dawka	[57]	311/ 1 216 (25,6)	129/ 411 (31,4)	<0,05	0,81 [0,69; 0,97]	18 [10; 122]	
	[64]	23/ 68 (33,8)	29/ 64 (45,3)	>0,05	0,75 [0,48; 1,14]	-	
	[67][94]	90/ 370 (24,3)	89/ 375 (23,7)	>0,05	1,02 [0,79; 1,32]	-	
	[75]	163/ 298 (54,7)	49/ 100 (49,0)	>0,05	1,12 [0,90; 1,42]	-	
	[81]	50/ 259 (19,3)	38/ 260 (14,6)	>0,05	1,32 [0,90; 1,94]	-	
	[87]^	20/ 364 (5,5)	11/ 126 (8,7)	>0,05	0,63 [0,32; 1,27]	-	
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]						
Suma	647/ 2 575 (25,1)	345/ 1 336 (25,8)	0,61	0,95 [0,80; 1,14]	-		

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ temperatura mierzona pod pachą ≥37,5°C.

Przeprowadzona meta-analiza wyników **wykażała, że szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie częściej, w porównaniu do szczepionki PCV7, wywoływała gorączkę po 1. dawce** ( $p < 0,0001$ ; *Cochran Q*=7,69; *df*=5;  $p=0,17$ ). Obliczenia pokazują, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, w grupie 11 dzieci spowoduje u 1 z nich wystąpienie gorączki co najmniej 38°C w okresie obserwacji 4 dni od podania 1. dawki szczepionki.

**Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy analizowanymi grupami (grupą otrzymującą szczepionkę PHiD-CV oraz grupą otrzymującą szczepionkę PCV7) w zakresie częstości występowania gorączki po 2. dawce szczepionki ( $p=0,59$ ; *Cochran Q*=5,68; *df*=5;  $p=0,34$ ) i po 3. dawce szczepionki ( $p=0,61$ ; *Cochran Q*=10,68; *df*=5;  $p=0,06$ ).

### Drażliwość

**Tabela 63. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – wystąpienie drażliwości (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiła drażliwość); okres obserwacji – 4 dni po każdej dawce szczepionki.**

9.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH [CI 95%]*
Drażliwość 1. dawka	[57]	813/ 1 230 (66,1)	268/ 415 (64,6)	>0,05	1,02 [0,95; 1,11]	-
	[64]	39/ 70 (55,7)	28/ 64 (43,8)	>0,05	1,27 [0,91; 1,82]	-
	[67][94]	223/ 381 (58,5)	194/ 386 (50,3)	<0,05	1,16 [1,02; 1,33]	13 [7; 83]
	[75]	269/ 299 (90,0)	83/ 100 (83,0)	<0,05	1,08 [1,00; 1,21]	15 [7; 325]
	[81]	185/ 260 (71,2)	180/ 260 (69,2)	>0,05	1,03 [0,92; 1,15]	-
	[87]	250/ 371 (67,4)	78/ 129 (60,5)	>0,05	1,11 [0,96; 1,32]	-
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]					
Suma	1 779/ 2 611 (68,1)	831/ 1 354 (61,4)	0,005	1,07 [1,02; 1,13]	15 [11; 28]	
Drażliwość 2. dawka	[57]	748/ 1 217 (61,5)	256/ 414 (61,8)	>0,05	0,99 [0,91; 1,09]	-
	[64]	32/ 68 (47,1)	26/ 64 (40,6)	>0,05	1,16 [0,79; 1,72]	-
	[67][94]	217/ 379 (57,3)	193/ 385 (50,1)	<0,05	1,14 [1,00; 1,30]	15 [8; 2025]
	[75]	238/ 298 (79,9)	73/ 100 (73,0)	>0,05	1,09 [0,97; 1,27]	-
	[81]	176/ 260 (67,7)	165/ 260 (63,5)	>0,05	1,07 [0,94; 1,21]	-
	[87]	167/ 366 (45,6)	63/ 128 (49,2)	>0,05	0,93 [0,76; 1,15]	-
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]					
Suma	1 578/ 2 588 (61,0)	776/ 1 351 (57,4)	0,12	1,05 [0,99; 1,10]	-	
Drażliwość 3. dawka	[57]	623/ 1 216 (51,2)	228/411 (55,5)	>0,05	0,92 [0,84; 1,03]	-
	[64]	26/ 68 (38,2)	20/ 64 (31,3)	>0,05	1,22 [0,77; 1,97]	-
	[67][94]	158/ 370 (42,7)	138/ 375 (36,8)	>0,05	1,16 [0,97; 1,39]	-
	[75]	225/ 298 (75,5)	64/ 100 (64,0)	<0,05	1,18 [1,02; 1,41]	9 [5; 76]
	[81]	137/ 259 (52,9)	138/ 260 (53,1)	>0,05	1,00 [0,85; 1,17]	-
	[87]	122/ 364 (33,5)	47/ 126 (37,3)	>0,05	0,90 [0,69; 1,19]	-
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]					
Suma	1 291/ 2 575 (50,1)	635/ 1 336 (47,5)	0,52	1,04 [0,93; 1,15]	-	

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Meta-analiza wyników wykazała, że **szczepionka PHiD-CV (grupa badana) istotnie statystycznie częściej, w porównaniu do szczepionki PCV7 (grupa kontrolna), wywoływała drażliwość po 1. dawce szczepionki** ( $p=0,005$ ; *Cochran Q*=4,59; *df*=5;  $p=0,47$ ). Przeprowadzone obliczenia wykazały, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, w grupie 15 dzieci spowoduje u 1 z nich wystąpienie drażliwości w okresie obserwacji 4 dni od podania 1. dawki szczepionki.

Meta-analiza **nie wykazała istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy grupą badaną otrzymującą szczepionkę PHiD-CV oraz grupą kontrolną otrzymującą szczepionkę PCV7 odnośnie do częstości występowania drażliwości po 2. dawce szczepionki ( $p=0,12$ ; *Cochran Q*=5,09; *df*=5;  $p=0,41$ ) i po 3. dawce szczepionki ( $p=0,52$ ; *Cochran Q*=10,25; *df*=5;  $p=0,07$ ).

### Utrata apetytu

**Tabela 64. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – wystąpienie utraty apetytu (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiła utrata apetytu); okres obserwacji – 4 dni po każdej dawce szczepionki.**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH/NNT [CI 95%]*	
Utrata apetytu 1. dawka	[57]	367/ 1 230 (29,8)	118/ 415 (28,4)	>0,05	1,05 [0,88; 1,25]	-	
	[64]	22/ 70 (31,4)	14/ 64 (21,9)	>0,05	1,44 [0,82; 2,57]	-	
	[67][94]	134/ 381 (35,2)	98/ 386 (25,4)	<0,05	1,39 [1,11; 1,73]	NNH=11 [7; 31]	
	[75]	166/ 299 (55,5)	52/ 100 (52,0)	>0,05	1,07 [0,87; 1,34]	-	
	[81]	94/ 260 (36,2)	87/ 260 (33,5)	>0,05	1,08 [0,85; 1,37]	-	
	[87]	140/ 371 (37,7)	44/ 129 (34,1)	>0,05	1,11 [0,85; 1,47]	-	
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]		Suma	923/ 2 611 (35,4)	413/ 1 354 (30,5)	0,008	1,14 [1,03; 1,25]
Utrata apetytu 2. dawka	[57]	289/ 1 217 (23,7)	97/ 414 (23,4)	>0,05	1,01 [0,83; 1,24]	-	
	[64]	15/ 68 (22,1)	14/ 64 (21,9)	>0,05	1,01 [0,54; 1,91]	-	
	[67][94]	111/ 379 (29,3)	120/ 385 (31,2)	>0,05	0,94 [0,76; 1,17]	-	
	[75]	117/ 298 (39,3)	28/ 100 (28,0)	<0,05	1,40 [1,01; 2,00]	NNH=9 [5; 278]	
	[81]	73/ 260 (28,1)	85/ 260 (32,7)	>0,05	0,86; 0,66; 1,11]	-	
	[87]	82/ 366 (22,4)	28/ 128 (21,9)	>0,05	1,02 [0,71; 1,51]	-	
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]		Suma	687/ 2 588 (26,5)	372/ 1 351 (27,5)	0,98	1,00 [0,90; 1,12]
Utrata apetytu 3. dawka	[57]	205/ 1 216 (16,9)	90/ 411 (21,9)	<0,05	0,77 [0,62; 0,96]	NNT=20 [11; 143]	
	[64]	13/ 68 (19,1)	12/ 64 (18,8)	>0,05	1,02 [0,51; 2,05]	-	
	[67][94]	89/ 370 (24,1)	96/ 375 (25,6)	>0,05	0,94 [0,73; 1,21]	-	
	[75]	113/ 298 (37,9)	19/ 100 (19,0)	<0,05	2,00 [1,33; 3,10]	NNH=6 [4; 12]	
	[81]	59/ 259 (22,8)	59/ 260 (22,7)	>0,05	1,00 [0,73; 1,38]	-	
	[87]	55/ 364 (15,1)	28/ 126 (22,2)	>0,05	0,68 [0,46; 1,03]	-	
	Meta-analiza [57]; [64]; [67][94]; [75]; [81]; [87]		Suma	534/ 2 575 (20,7)	304/ 1 336 (22,8)	0,87	0,98 [0,75; 1,27]

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że **szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie częściej, w porównaniu do szczepionki PCV7, wywoływała utratę apetytu po 1. dawce** ( $p=0,008$ ; *Cochran Q*=5,13; *df*=5;  $p=0,40$ ). Obliczono, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, w grupie 15 dzieci spowoduje u 1 z nich wystąpienie utraty apetytu w okresie obserwacji 4 dni od podania 1. dawki szczepionki.

**Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania utraty apetytu po 2. dawce szczepionki ( $p=0,98$ ; *Cochran Q*=5,36; *df*=5;  $p=0,37$ ) i po 3. dawce szczepionki ( $p=0,87$ ; *Cochran Q*=17,58; *df*=5;  $p=0,004$ ).

### **Ciężkie działanie niepożądane**

Do analizy profilu bezpieczeństwa włączono wyniki 6 randomizowanych badań klinicznych [56]-[62], [63]-[65], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93], uwzględnionych w referencjach [57]; [64]; [67]; [75]; [81]; [87].

Ciężkie działania niepożądane raportowano w fazie aktywnej badań (okres przyjmowania szczepień

9.1. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

9.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

pierwotnych). W badaniach [56]-[62], [63]-[65], [81]-[86] okres obserwacji wyniósł 3 miesiące, a w badaniach [66]-[74], [75]-[80], [87]-[93] okres obserwacji wyniósł 5 miesięcy.

**Tabela 65. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – wystąpienie ciężkich działań niepożądanych (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane); okres obserwacji – 3-5 miesięcy.**

Działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH/NNT [CI 95%]
Ciężkie działanie niepożądane	[57]	78/ 1 235 (6,3)	21/ 415 (5,1)	>0,05	1,25 [0,79; 1,99]	-
	[64]	2/ 70 (2,9)	1/ 64 (1,6)	>0,05	1,83 [0,24; 13,79]	-
	[67]	10/ 386 (2,6)	13/ 390 (3,3)	>0,05	0,78 [0,35; 1,71]	-
	[75]	34/ 303 (11,2)	9/ 103 (8,7)	>0,05	1,28 [0,66; 2,58]	-
	[81]	5/ 260 (1,9)	10/ 260 (3,8)	>0,05	0,50 [0,18; 1,38]	-
	[87]	56/ 374 (15,0)	9/ 129 (7,0)	>0,05	2,15 [1,12; 4,20]	-
	Meta-analiza [57]; [64]; [67]; [75]; [81]; [87]					
Suma		185/ 2 628 (7,0)	63/ 1 361 (4,6)	0,14	1,24 [0,93; 1,66]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych po 3 dawkach szczepionki ( $p=0,14$ ; *Cochran Q*=6,75; *df*=5;  $p=0,24$ ).

## 9.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Analizowano dwie szczepionki przeciwko pneumokokom:

- PHiD-CV - szczepionka 10-walentna, skoniugowana,
- PCV7 - szczepionka 7-walentna, skoniugowana (szczepionka referencyjna).

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom wykonywanego w czterech dawkach (trzy dawki w ramach szczepienia pierwotnego do 6. miesiąca życia oraz jedna dawka uzupełniająca w wieku 11-18 miesięcy) włączono wyniki pięciu opublikowanych, wielośrodkowych, randomizowanych badań klinicznych [56]-[62], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93]. Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji (technologii wnioskowanej i opcjonalnej) oraz kryteriami włączenia i wykluczenia z badania znajduje się w Aneksie do Analizy klinicznej. Natomiast, zwięzłe omówienie analizowanych, referencyjnych badań klinicznych z uwzględnieniem populacji, schematu leczenia, podawanych szczepionek oraz punktów końcowych znajduje się w rozdziale 16.4. (Aneks do niniejszego załącznika do Analizy klinicznej).

W analizie wzięto pod uwagę następujące parametry kliniczne:



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

- odsetek dzieci, które osiągnęły pożądane minimalne (to znaczy  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym antygenom mierzone w teście ELISA po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki;
- odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną (określającą siłę opłaszczania antygeny przez przeciwciało) w mianie  $\geq 8$  poszczególnych przeciwciał po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki;
- profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych, bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki, drażliwości lub utraty apetytu) po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki.

Ze względu na podobne metody przeprowadzenia badań, podobną populację oraz te same analizowane parametry kliniczne możliwe było przeprowadzenie meta-analizy danych dla badań [56]-[62], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93] z uwzględnieniem wyników z publikacji [59], [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93]. Charakterystykę oraz porównanie badań klinicznych przydatnych do meta-analizy umieszczono w Aneksie do niniejszego załącznika do Analizy klinicznej (rozdział 16.4.).

Przeprowadzone meta-analizy dotyczyły:

- odsetka dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne ( $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym antygenom mierzone w teście ELISA po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki; przeprowadzono meta-analizę danych dla badań [59], [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93],
- odsetka dzieci, które osiągnęły zakładaną aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym antygenom mierzoną w teście OPA po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki; przeprowadzono meta-analizę dla badań [59], [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93],
- odsetka dzieci, które osiągnęły zakładane minimalne ( $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał mierzone w teście ELISA oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał mierzoną w teście OPA, skierowanych przeciw antygenom 6A. i 19A. po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki; przeprowadzono meta-analizę danych dla badań [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93],
- profilu bezpieczeństwa dla danych z badań [61]; [71]; [77], [80]; [81]; [90] po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki; przeprowadzono meta-analizę uwzględniającą ryzyko wystąpienia po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki  $\geq 38^\circ\text{C}$ , drażliwości lub utraty apetytu,
- profilu bezpieczeństwa dla danych z badań [59]; [71]; [77]; [90] po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki; przeprowadzono meta-analizę uwzględniającą ryzyko wystąpienia po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki ciężkich działań niepożądanych.

### 9.2.1. Immunogenność szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 2. roku życia

#### Minimalne stężenie ochronne $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ przeciwciał

Do analizy surogatu włączono wyniki z pięciu randomizowanych badań klinicznych [56]-[62], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93] z uwzględnieniem wyników z publikacji [59], [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93].

**Tabela 66. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.).**

Analizowane przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Anty-1	[59][61]	340/ 342 (99,4)	4/ 81 (4,9)	<0,05	20,13 [8,27; 51,33]	2 [2; 2]
	[71][74]	160/ 160 (100)	4/ 151 (2,6)	<0,05	33,67 [15,07; 96,33]	2 [2; 2]
	[77]	125/ 125 (100)	2/ 43 (4,7)	<0,05	17,53 [6,44; 77,52]	2 [2; 2]
	[81]	195/ 196 (99,5)	7/ 199 (3,5)	<0,05	28,28 [14,05; 58,04]	2 [2; 2]
	[90][93]	316/ 317 (99,7)	11/ 100 (11,0)	<0,05	9,06 [5,35; 15,94]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [59][61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93]					
	Suma	1 136/ 1 140 (99,4)	28/ 574 (4,9)	<0,0001	18,95 [10,78; 33,32]	2 [2; 2]
Anty-4	[59][61]	342/ 343 (99,7)	88/ 88 (100)	>0,05	1,00 [0,99; 1,05]	-
	[71][74]	160/ 160 (100)	152/ 152 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,03]^	-
	[77]	125/ 125 (100)	43/ 43 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,09]^	-
	[81]	194/ 194 (100)	198/ 198 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,02]^	-
	[90][93]	317/ 317 (100)	102/ 102 (100)	>0,05	1,00 [0,99; 1,04]^	-
	Meta-analiza [59][61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93]					
	Suma	1 138/ 1 139 (99,9)	583/ 583 (100)	0,84	1,00 [0,995; 1,01]	-
Anty-5	[59][61]	340/ 342 (99,4)	5/ 82 (6,1)	<0,05	16,30 [7,37; 37,77]	2 [2; 2]
	[71][74]	158/ 160 (98,8)	11/ 150 (7,3)	<0,05	13,47 [7,80; 23,84]	2 [2; 2]
	[77]	124/ 125 (99,2)	3/ 43 (7,0)	<0,05	14,22 [5,33; 41,32]	2 [2; 2]
	[81]	191/ 191 (100)	4/ 195 (2,1)	<0,05	43,44 [19,35; 124,59]	2 [2; 2]
	[90][93]	317/ 317 (100)	39/ 102 (38,2)	<0,05	2,60 [2,08; 3,40]	2 [2; 2]

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Analizowane przeciwciała	Badanie	Grupa badana PH1D-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
	<b>Meta-analiza [59][61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93]</b>					
	Suma	1 130/ 1 135 (99,6)	62/ 572 (10,8)	0,0004	12,54 [3,13; 50,22]	2 [2; 2]
Anty-6B	[59][61]	329/ 341 (96,5)	85/ 87 (97,7)	>0,05	0,99 [0,96; 1,05]	-
	[71][74]	156/ 160 (97,5)	152/ 153 (99,3)	>0,05	0,98 [0,94; 1,01]	-
	[77]	122/ 125 (97,6)	41/ 43 (95,3)	>0,05	1,02 [0,97; 1,16]	-
	[81]	181/ 193 (93,8)	192/ 199 (96,5)	>0,05	0,97 [0,92; 1,02]	-
	[90][93]	309/ 317 (97,5)	102/ 102 (100)	>0,05	0,98 [0,95; 1,02]	-
	Suma	1 097/ 1 136 (96,6)	572/ 584 (97,9)	0,06	0,98 [0,97; 1,001]	-
Anty-7F	[59][61]	342/ 342 (100)	6/ 85 (7,1)	<0,05	13,21 [6,86; 30,49]	2 [2; 2]
	[71][74]	160/ 160 (100)	2/ 151 (1,3)	<0,05	60,61 [21,21; 273,89]	2 [2; 2]
	[77]	125/ 125 (100)	1/ 43 (2,3)	<0,05	29,22 [8,26; 241,93]	2 [2; 2]
	[81]	198/ 198 (100)	8/ 199 (4,0)	<0,05	23,47 [12,90; 48,64]	2 [2; 2]
	[90][93]	316/ 317 (99,7)	14/ 102 (13,7)	<0,05	7,26 [4,59; 11,93]	2 [2; 2]
	Suma	1 141/ 1 142 (99,9)	31/ 580 (5,3)	<0,0001	18,32 [8,70; 38,56]	2 [2; 2]
Anty-9V	[59][61]	340/ 340 (100)	89/ 89 (100)	>0,05	1,00 [0,99; 1,05]^	-
	[71][74]	160/ 160 (100)	153/ 153 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,03]^	-
	[77]	125/ 125 (100)	43/ 43 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,09]^	-
	[81]	197/ 197 (100)	202/ 202 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,02]^	-
	[90][93]	317/ 317 (100)	102/ 102 (100)	>0,05	1,00 [0,99; 1,04]^	-
	Suma	1 139/ 1 139 (100)	589/ 589 (100)	0,77	1,00 [0,997; 1,003]	-
Anty-14	[59][61]	336/ 339 (99,1)	86/ 86 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,05]	-
	[71][74]	159/ 160 (99,4)	153/ 153 (100)	>0,05	0,99 [0,97; 1,03]	-
	[77]	125/ 125 (100)	43/ 43 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,09]^	-
	[81]	197/ 198 (99,5)	198/ 201 (98,5)	>0,05	1,01 [0,99; 1,04]	-
	[90][93]	316/ 316 (100)	102/ 102 (100)	>0,05	1,00 [0,99; 1,04]^	-
	Suma	1 133/ 1 138 (99,6)	582/ 585 (99,5)	0,87	1,00 [0,99; 1,01]	-
Anty-18C	[59][61]	343/ 343 (100)	87/ 87 (100)	>0,05	1,00 [0,99; 1,05]^	-

9.2. Szczepionka PH1D-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Analizowane przeciwciała	Badanie	Grupa badana PH1D-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*	
	[71][74]	160/ 160 (100)	152/ 152 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,03]^	-	
	[77]	125/ 125 (100)	43/ 43 (100)	>0,05	1,01 [0,98; 1,10]^	-	
	[81]	196/ 197 (99,5)	200/ 200 (100)	>0,05	0,99 [0,97; 1,02]	-	
	[90][93]	317/ 317 (100)	102/ 102 (100)	>0,05	1,00 [0,99; 1,04]^	-	
	<b>Meta-analiza [59][61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93]</b>						
	Suma	1 141/ 1 142 (99,9)	584/ 584 (100)	0,86	1,00 [0,99; 1,01]	-	
Anty-19F	[59][61]	341/ 343 (99,4)	87/ 87 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,05]	-	
	[71][74]	160/ 160 (100)	150/ 152 (98,7)	>0,05	1,01 [0,98; 1,05]	-	
	[77]	123/ 125 (98,4)	43/ 43 (100)	>0,05	0,99 [0,95; 1,10]	-	
	[81]	191/ 194 (98,5)	196/ 196 (100)	>0,05	0,98 [0,96; 1,01]	-	
	[90][93]	313/ 317 (98,7)	101/ 101 (100)	>0,05	0,99 [0,97; 1,03]	-	
	<b>Meta-analiza [59][61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93]</b>						
Suma	1 128/ 1 139 (99,0)	577/ 579 (99,7)	0,49	1,00 [0,98; 1,01]	-		
Anty-23F	[59][61]	332/ 341 (97,4)	87/ 88 (98,8)	>0,05	0,98 [0,96; 1,04]	-	
	[71][74]	158/ 160 (98,8)	152/ 153 (99,3)	>0,05	0,99 [0,96; 1,03]	-	
	[77]	123/ 125 (98,4)	42/ 43 (97,7)	>0,05	1,01 [0,96; 1,12]	-	
	[81]	190/ 194 (97,9)	194/ 199 (97,5)	>0,05	1,00 [0,97; 1,04]	-	
	[90][93]	313/ 317 (98,7)	100/ 102 (98,0)	>0,05	1,01 [0,98; 1,06]	-	
	<b>Meta-analiza [59][61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93]</b>						
Suma	1 116/ 1 137 (98,2)	575/ 585 (98,3)	0,90	1,00 [0,99; 1,01]	-		

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczone metodą korekty zerowej.

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. Załącznik.

Meta-analiza wykazała, że **szczepionka PHiD-CV stosowana w grupie badanej była istotnie statystycznie bardziej immunogenna, w porównaniu do szczepionki PCV7 stosowanej w grupie kontrolnej, w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał:**

- anty-1 ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=9,22$ ;  $df=4$ ;  $p=0,06$ ),
- anty-5 ( $p=0,0004$ ; *Cochran*  $Q=99,69$ ;  $df=4$ ;  $p < 0,0001$ ),
- anty-7F ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=16,66$ ;  $df=4$ ;  $p=0,002$ ),

w ciągu 1 miesiąca od podania czwartej dawki szczepionki. **Jest to związane z nieobecnością antygeny pneumokokowego serotypu 1., 5., 7F. w szczepionce PCV7.** Obliczono, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, spowoduje, że 1 dziecko na 2 dzieci osiągnie minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 1., 5., 7F. pneumokoków, w okresie obserwacji 1 miesiąca od zastosowania czwartej dawki szczepionki.

**Stwierdzono brak istotnych statystycznie różnic** pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do immunogenności szczepionki PHiD-CV i PCV7 mierzonej w oparciu o odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał:

- anty-4 ( $p=0,84$ ; *Cochran*  $Q=0,11$ ;  $df=4$ ;  $p=0,999$ ),
- anty-6B ( $p=0,06$ ; *Cochran*  $Q=1,73$ ;  $df=4$ ;  $p=0,79$ ),
- anty-9V ( $p=0,77$ ; *Cochran*  $Q=0,10$ ;  $df=4$ ;  $p=0,999$ ),
- anty-14 ( $p=0,87$ ; *Cochran*  $Q=1,74$ ;  $df=4$ ;  $p=0,78$ ),
- anty-18C ( $p=0,96$ ; *Cochran*  $Q=1,00$ ;  $df=4$ ;  $p=0,91$ ),
- anty-19F ( $p=0,49$ ; *Cochran*  $Q=4,03$ ;  $df=4$ ;  $p=0,40$ ),
- anty-23F ( $p=0,90$ ; *Cochran*  $Q=1,71$ ;  $df=4$ ;  $p=0,79$ ).

#### **Aktywność opsonofagocytarna w mianie $\geq 8$ przeciwciał**

Do analizy surogatu włączono wyniki z pięciu randomizowanych badań klinicznych [56]-[62], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93] z uwzględnieniem wyników z publikacji [59], [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93].

9.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

**Tabela 67. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie  $\geq 8$  (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.).**

Analizowane miano przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB/ Peto OR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Opsono-1	[59][61]	274/ 301 (91,0)	3/ 83 (3,6)	<0,05	25,18 [9,01; 73,64]	NNT=2 [2; 2]
	[71][74]	127/ 140 (90,7)	12/ 137 (8,8)	<0,05	10,36 [6,16; 17,89]	NNT=2 [2; 2]
	[77]	114/ 120 (95,0)	5/ 37 (13,5)	<0,05	7,03 [3,39; 16,08]	NNT=2 [2; 2]
	[81]	140/ 154 (90,9)	8/ 164 (4,9)	<0,05	18,64 [9,72; 36,54]	NNT=2 [2; 2]
	[90][93]	140/ 148 (94,6)	3/ 47 (6,4)	<0,05	14,82 [5,51; 43,13]	NNT=2 [2; 2]
	Meta-analiza [59][61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93] (R8)					
Suma	795/ 863 (92,1)	31/ 468 (6,6)	<0,0001	13,86 [9,77; 19,66]	NNT=2 [2; 2]	
Opsono-4	[59][61]	297/ 297 (100)	81/ 81 (100)	>0,05	1,00 [0,99; 1,05]^	-
	[71][74]	140/ 140 (100)	135/ 135 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,03]^	-
	[77]	119/ 119 (100)	35/ 35 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,11]^	-
	[81]	150/ 152 (98,7)	164/ 164 (100)	>0,05	0,99 [0,96; 1,02]	-
	[90][93]	148/ 149 (99,3)	45/ 45 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,10]	-
	Meta-analiza [59][61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93] (R8)					
Suma	854/ 857 (99,6)	460/ 460 (100)	0,54	1,00 [0,99; 1,01]	-	
Opsono-5	[59][61]	288/ 299 (96,3)	1/ 83 (1,2)	<0,05	79,95 [14,79; 452,26]	NNT=2 [2; 2]
	[71][74]	131/ 136 (96,3)	4/ 127 (3,1)	<0,05	30,58 [12,31; 78,25]	NNT=2 [2; 2]
	[77]	114/ 117 (97,4)	1/ 36 (2,8)	<0,05	35,08 [6,87; 198,06]	NNT=2 [2; 2]
	[81]	141/ 151 (93,4)	2/ 164 (1,2)	<0,05	76,57 [21,52; 278,83]	NNT=2 [2; 2]
	[90][93]	146/ 150 (97,3)	0/ 46 (0)	<0,05	Peto OR=163,37 [76,72; 347,88]	NNT=2 [2; 2]
	Meta-analiza [59][61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93] (Peto OR)					
Suma	820/ 853 (96,1)	8/ 456 (1,8)	<0,0001	71,44 [55,46; 92,02]	NNT=2 [2; 2]	
Opsono-6B	[59][61]	285/ 295 (96,6)	78/ 79 (98,7)	>0,05	0,98 [0,95; 1,04]	-
	[71][74]	135/ 142 (95,1)	138/ 140 (98,6)	>0,05	0,96 [0,91; 1,01]	-
	[77]	106/ 120 (88,3)	32/ 35 (91,4)	>0,05	0,97 [0,87; 1,15]	-
	[81]	141/ 149 (94,6)	155/ 160 (96,9)	>0,05	0,98 [0,92; 1,03]	-
	[90][93]	142/ 150 (94,7)	45/ 46 (97,8)	>0,05	0,97 [0,91; 1,07]	-
	Meta-analiza [59][61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93] (R8)					
Suma	809/ 856 (94,5)	448/ 460 (97,4)	0,02	0,97 [0,95; 0,99]	NNH=35 [21; 167]	
Opsono-7F	[59][61]	295/ 296 (99,7)	23/ 74 (31,1)	<0,05	3,21 [2,35; 4,59]	NNT=2 [2; 2]

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Analizowane miano przeciwciała	Badanie	Grupa badana PH1D-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB/ Peto OR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*	
	[71][74]	139/ 139 (100)	53/ 112 (47,3)	<0,05	2,10 [1,76; 2,60]	NNT=2 [2; 3]	
	[77]	122/ 122 (100)	13/ 24 (54,2)	<0,05	1,84 [1,38; 2,84]	NNT=3 [2; 4]	
	[81]	152/ 152 (100)	104/ 153 (68,0)	<0,05	1,47 [1,33; 1,66]	NNT=4 [3; 4]	
	[90][93]	145/ 145 (100)	43/ 46 (93,5)	<0,05	1,08 [1,02; 1,21]	NNT=16 [6; 45]	
	<b>Meta-analiza [59][61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93] (RB)</b>						
	Suma	853/ 854 (99,9)	236/ 409 (57,7)	<0,0001	1,79 [1,14; 2,81]	NNT=3 [3; 3]	
Opsono-9V	[59][61]	297/ 297 (100)	79/ 79 (100)	>0,05	1,00 [0,99; 1,05]^	-	
	[71][74]	143/ 143 (100)	137/ 137 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,03]^	-	
	[77]	121/ 121 (100)	35/ 35 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,11]^	-	
	[81]	151/ 151 (100)	162/ 163 (99,4)	>0,05	1,01 [0,97; 1,03]	-	
	[90][93]	151/ 151 (100)	44/ 44 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,09]^	-	
	<b>Meta-analiza [59][61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93] (RB)</b>						
Suma	863/ 863 (100)	459/ 460 (99,8)	0,57	1,00 [0,99; 1,01]	-		
Opsono-14	[59][61]	304/ 304 (100)	82/ 82 (100)	>0,05	1,00 [0,99; 1,05]^	-	
	[71][74]	138/ 138 (100)	134/ 134 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,03]^	-	
	[77]	120/ 120 (100)	36/ 36 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,11]^	-	
	[81]	153/ 154 (99,4)	161/ 164 (98,3)	>0,05	1,01 [0,98; 1,05]	-	
	[90][93]	150/ 150 (100)	46/ 46 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,09]^	-	
	<b>Meta-analiza [59][61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93] (RB)</b>						
Suma	865/ 866 (99,9)	459/ 462 (99,4)	0,32	1,00 [0,996; 1,01]	-		
Opsono-18C	[59][61]	298/ 299 (99,7)	76/ 76 (100)	>0,05	1,00 [0,99; 1,06]		
	[71][74]	121/ 121 (100)	110/ 114 (96,5)	>0,05	1,04 [0,99; 1,09]		
	[77]	114/ 115 (99,1)	36/ 36 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,13]		
	[81]	144/ 152 (94,7)	157/ 159 (98,7)	<0,05	0,96 [0,91; 0,999]	NNH=25 [12; 1 092]	
	[90][93]	147/ 147(100)	45/ 45 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,09]^	-	
	<b>Meta-analiza [59][61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93] (RB)</b>						
Suma	824/ 834 (98,8)	421/ 430 (97,9)	0,93	1,00 [0,98; 1,02]	-		
Opsono-19F	[59][61]	278/ 293 (94,9)	74/ 80 (92,5)	>0,05	1,03 [0,97; 1,12]	-	
	[71][74]	139/ 139 (100)	131/ 133 (98,5)	>0,05	1,02 [0,98; 1,05]	-	
	[77]	118/ 122 (96,7)	36/ 37 (97,2)	>0,05	0,99 [0,94; 1,12]	-	
	[81]	146/ 149 (98,0)	150/ 164 (91,5)	<0,05	1,07 [1,02; 1,14]	NNT=16 [9; 59]	

9.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Analizowane miano przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB/ Peto OR [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
	[90][93]	147/ 149 (98,7)	43/ 44 (97,7)	>0,05	1,01 [0,97; 1,12]	-
	Meta-analiza [59][61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93] (RB)					
	Suma	828/ 852 (97,2)	434/ 458 (94,8)	0,02	1,03 [1,01; 1,06]	NNT= 42 [20; 363]
Opsono-23F	[59][61]	300/ 301 (99,7)	79/ 80 (98,8)	>0,05	1,01 [0,99; 1,07]	-
	[71][74]	146/ 146 (100)	143/ 143 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,03]^	-
	[77]	120/ 121 (99,2)	37/ 37 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,12]	-
	[81]	153/ 154 (99,4)	164/ 164 (100)	>0,05	0,99 [0,97; 1,02]	-
	[90][93]	148/ 149 (99,3)	43/ 44 (97,7)	>0,05	1,02 [0,98; 1,13]	-
	Meta-analiza [59][61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93] (RB)					
	Suma	867/ 871 (99,5)	466/ 468 (99,6)	0,73	1,00 [0,99; 1,01]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczone metodą korekty zerowej. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, meta-analizę obliczano za pomocą Peto OR (w tabeli wyniki cząstkowe obliczano odpowiednio za pomocą RB – gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub Peto OR – gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).

Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że **szczepionka PHiD-CV okazała się istotnie statystycznie bardziej immunogenna, w porównaniu do szczepionki PCV7, w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał:**

- anty-1 ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=5,62$ ;  $df=4$ ;  $p=0,23$ ),
- anty-5 ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=28,22$ ;  $df=4$ ;  $p < 0,0001$ ),
- anty-7F ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=164,70$ ;  $df=4$ ;  $p < 0,0001$ ),
- anty-19F ( $p=0,02$ ; *Cochran*  $Q=5,33$ ;  $df=4$ ;  $p=0,26$ ),

w ciągu 1 miesiąca od podania czwartej dawki szczepionki. **Wynika to z nieobecnością antygenu pneumokokowego serotypu 1., 5., 7F. w szczepionce PCV7.** Obliczenia wykazały, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, spowoduje, że 1 dziecko na:

- 2 dzieci osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 1. lub 5., pneumokoków,
  - 3 dzieci osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 7F. pneumokoków,
  - 42 dzieci osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 19F. pneumokoków,
- w okresie obserwacji 1 miesiąca od zastosowania czwartej dawki szczepionki.



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Meta-analiza wykazała również, że **istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci zaszczepionych szczepionką PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki PCV7, osiągnął aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał anti-6B** w 1 miesiąc po czwartej dawce szczepionki ( $p=0,02$ ; *Cochran Q*=0,36; *df*=4;  $p=0,99$ ). Obliczono, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, spowoduje, że 1 dziecko wśród 35 dzieci nie osiągnie aktywności opsonofagocytarnej w mianie  $\geq 8$  przeciwciał anti-6B w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

**Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic** pomiędzy analizowanymi grupami (grupą badaną otrzymującą szczepionkę PHiD-CV oraz grupą kontrolną otrzymującą szczepionkę PCV7) odnośnie do immunogenności ocenianej w oparciu o odsetek dzieci, który osiągnął aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał:

- anti-4 ( $p=0,54$ ; *Cochran Q*=3,37; *df*=4;  $p=0,50$ ),
- anti-9V ( $p=0,57$ ; *Cochran Q*=0,81; *df*=4;  $p=0,94$ ),
- anti-14 ( $p=0,32$ ; *Cochran Q*=2,68; *df*=4;  $p=0,61$ ),
- anti-18C ( $p=0,93$ ; *Cochran Q*=7,91; *df*=4;  $p=0,095$ ),
- anti-23F ( $p=0,73$ ; *Cochran Q*=2,12; *df*=4;  $p=0,71$ ).

**Odpowiedź odpornościowa w odniesieniu do serotypów 6A. i 19A. w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 2. roku życia szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7**

W tabelach poniżej przedstawiono immunogenność szczepionek PHiD-CV i PCV7 ocenianą po 4. (uzupełniającej) dawce za pomocą minimalnego stężenia ochronnego ( $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ ) mierzonego w teście ELISA oraz aktywności opsonofagocytarnej w mianie  $\geq 8$  mierzonej w teście OPA przeciwciał anti-6A oraz anti-19A po zastosowaniu szczepionek PHiD-CV lub PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 2. roku życia.

Do analizy surogatu włączono wyniki z pięciu randomizowanych badań klinicznych [56]-[62], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93] z uwzględnieniem wyników z publikacji [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93].

**Tabela 68. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A., 19A.).**

Analizowane przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Anti-6A	[61]	293*/ 347 (84,4)	80*/ 89 (89,5)	>0,05	0,94 [0,87; 1,04]	-

9.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Analizowane przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
	[71][74]	127/ 159 (79,9)	141/ 152 (92,8)	<0,05	0,86 [0,78; 0,94]	NNH=18 [9; 110]
	[77]	99/ 125 (79,2)	41/ 43 (95,3)	<0,05	0,83 [0,74; 0,95]	NNH=7 [4; 25]
	[81]	142/ 196 (72,4)	160/ 201 (79,6)	>0,05	0,91 [0,81; 1,02]	-
	[90][93]	272/ 317 (85,8)	93/ 102 (91,2)	>0,05	0,94 [0,88; 1,03]	-
	Meta-analiza [61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93]					
	Suma	933/ 1 144 (81,6)	515/ 587 (87,7)	<0,0001	0,90 [0,87; 0,94]	NNH=17 [11; 39]
Anty-19A	[61]	291*/ 347 (83,8)	68*/ 89 (76,5)	>0,05	1,10 [0,98; 1,27]	-
	[71][74]	132/ 160 (82,5)	104/ 152 (68,4)	<0,05	1,21 [1,06; 1,38]	NNT=8 [5; 22]
	[77]	107/ 125 (85,6)	27/ 43 (62,8)	<0,05	1,36 [1,11; 1,80]	NNT=5 [3; 13]
	[81]	139/ 195 (71,3)	97/ 200 (48,5)	<0,05	1,47 [1,25; 1,75]	NNT=5 [4; 8]
	[90][93]	269/ 317 (84,9)	61/ 102 (59,8)	<0,05	1,42 [1,22; 1,70]	NNT=4 [3; 7]
	Meta-analiza [61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93]					
	Suma	938/ 1 144 (82,0)	357/ 586 (60,9)	<0,0001	1,29 [1,14; 1,45]	NNT=5 [4; 7]

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Meta-analiza wyników wykazała, że **istotnie statystycznie większy odsetek dzieci szczepionych szczepionką PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki PCV7, osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-19A** w 1 miesiąc po ostatniej dawce szczepionki ( $p < 0,0001$ ; *Cochran Q*=11,48; *df*=4;  $p=0,02$ ). Obliczono, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, w populacji 5 dzieci spowoduje, że u 1 dziecka zaobserwujemy po czterech dawkach szczepionki minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciwko antygenowi serotypu 19A. pneumokoków w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

Natomiast, **istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci szczepionych szczepionką PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki PCV7, osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał anty-6A** w 1 miesiąc po ostatniej dawce szczepionki ( $p < 0,0001$ ; *Cochran Q*=5,28; *df*=4;  $p=0,26$ ). Obliczenia pokazały, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, w populacji 17 dzieci spowoduje, że u 1 dziecka nie zaobserwujemy po czterech dawkach szczepionki minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał przeciwko antygenowi serotypu 6A. pneumokoków w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

**Tabela 69. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) - liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie  $\geq 8$  (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A., 19A.).**

Analizowane miano przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Opsono-6A	[61]	278*/ 327 (85,0)	80*/ 84 (94,9)	<0,05	0,89 [0,84; 0,97]	NNH=10 [7; 37]
	[71][74]	117/ 128 (91,4)	119/ 122 (97,5)	<0,05	0,94 [0,87; 0,99]	NNH=17 [8; 207]
	[77]	97/ 109 (89,0)	32/ 32 (100)	>0,05	0,90 [0,83; 1,03]	-
	[81]	113/ 142 (79,6)	141/ 160 (88,1)	<0,05	0,90 [0,81; 0,997]	NNH=12 [6; 365]
	[90][93]	108/ 137 (78,8)	43/ 44 (97,7)	<0,05	0,81 [0,73; 0,91]	NNH=6 [4; 13]
	Meta-analiza [61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93]					
	Suma	713/ 843 (84,6)	415/ 442 (93,9)	<0,0001	0,90 [0,86; 0,93]	NNH=11 [8; 18]

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Analizowane miano przeciwciała	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Opsono-19A	[61]	160*/ 327 (48,8)	23*/ 84 (27,6)	<0,05	1,79 [1,27; 2,62]	NNT=5 [4; 11]
	[71][74]	50/ 130 (38,5)	29/ 123 (23,6)	<0,05	1,63 [1,12; 2,41]	NNT=4 [3; 6]
	[77]	74/ 115 (64,3)	12/ 32 (37,5)	<0,05	1,72 [1,14; 2,85]	NNT=4 [3; 14]
	[81]	78/ 148 (52,7)	40/ 162 (24,7)	<0,05	2,13 [1,58; 2,92]	NNT=4 [3; 6]
	[90][93]	101/ 146 (69,2)	17/ 44 (38,6)	<0,05	1,79 [1,27; 2,72]	NNT=4 [3; 8]
	Meta-analiza [61]; [71][74]; [77]; [81]; [90][93]					
Suma		463/ 866 (53,5)	121/ 445 (27,2)	<0,0001	1,84 [1,55; 2,17]	NNT=4 [4; 5]

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona meta-analiza wyników wykazała, że **szczepionka PHiD-CV jest istotnie statystycznie bardziej immunogenna, w porównaniu do szczepionki PCV7, w zakresie odsetka dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał anty-19A** w 1 miesiąc po ostatniej dawce szczepionki ( $p < 0,0001$ ; *Cochran Q*=1,39; *df*=4;  $p=0,85$ ). Obliczono, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, w populacji 4 dzieci spowoduje, że 1 z nich osiągnie aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi serotypu 19A. pneumokoków po czwartej dawce szczepionki w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

Meta-analiza wykazała również, że **istotnie statystycznie mniejszy odsetek dzieci szczepionych szczepionką PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki PCV7, osiągnął aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał anty-6A** w 1 miesiąc po ostatniej dawce szczepionki ( $p < 0,0001$ ; *Cochran Q*=6,62; *df*=4;  $p=0,16$ ). Obliczenia wykazały, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, w populacji 11 dzieci spowoduje, że u 1 dziecka nie zaobserwujemy po czterech dawkach szczepionki aktywności opsonofagocytarnej w mianie  $\geq 8$  przeciwciał przeciwko antygenowi serotypu 6A. pneumokoków w okresie obserwacji 1 miesiąca od ostatniego szczepienia.

### 9.2.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie trzech dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 2. roku życia

Do analizy włączono wyniki z pięciu randomizowanych badań klinicznych [56]-[62], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93] z uwzględnieniem wyników z publikacji [59]; [71]; [77], [80]; [81]; [90]. W publikacji [94] przedstawiono wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa uzyskane w obu badaniach [56]-[62], [66]-[74].

**Tabela 70. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4**

9.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

**dawkii) (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane); okres obserwacji – 4 dni po 4. dawce szczepionki.**

Działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH/NNT [CI 95%]*	
Ból w miejscu iniekcji	[59][94]	452*/735 (61,5)	48*/91(52,7)	>0,05	1,17 [0,97; 1,45]	-	
	[71][94]	193/355 (54,4)	165/355 (46,5)	<0,05	1,17 [1,01; 1,36]	NNH=13 [7; 190]	
	[77][80]	248/278 (89,2)	77/96 (80,2)	<0,05	1,11 [1,01; 1,26]	NNH=12 [6; 95]	
	[81]	161/258 (62,4)	145/258 (56,2)	>0,05	1,11 [0,96; 1,28]	-	
	[90]	120/332 (36,1)	39/113 (34,5)	>0,05	1,05 [0,79; 1,42]	-	
	Meta-analiza [59][94]; [71][94]; [77][80]; [81]; [90]						
	Suma	1 174/ 1 958 (60,0)	474/ 913 (51,9)	0,001	1,13 [1,05; 1,22]	NNH=13 [9; 25]	
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	[59][94]	451*/735 (61,4)	59*/91 (64,8)	>0,05	0,95 [0,82; 1,13]	-	
	[71][94]	186/355 (52,4)	173/355 (48,7)	>0,05	1,08 [0,93; 1,24]	-	
	[77][80]	197/278 (70,9)	66/96 (68,8)	>0,05	1,03 [0,89; 1,22]	-	
	[81]	144/258 (55,8)	180/258 (69,8)	<0,05	0,80 [0,70; 0,91]	NNT=8 [5; 18]	
	[90]	142/332 (42,8)	55/113 (48,7)	>0,05	0,88 [0,71; 1,11]	-	
	Meta-analiza [59][94]; [71][94]; [77][80]; [81]; [90]						
	Suma	1 120/ 1 958 (57,2)	533/ 913 (58,4)	0,32	0,94 [0,84; 1,06]	-	
Obrzęk w miejscu iniekcji	[59][94]	338*/735 (46,0)	42*/91 (46,2)	>0,05	1,00 [0,80; 1,28]	-	
	[71][94]	150/355 (42,3)	134/355 (37,7)	>0,05	1,12 [0,93; 1,34]	-	
	[77][80]	158/278 (56,8)	52/96 (54,2)	>0,05	1,05 [0,86; 1,31]	-	
	[81]	146/258 (56,6)	160/258 (62,0)	>0,05	0,91 [0,79; 1,05]	-	
	[90]	97/332 (29,2)	35/113 (31,0)	>0,05	0,94 [0,69; 1,31]	-	
	Meta-analiza [59][94]; [71][94]; [77][80]; [81]; [90]						
	Suma	889/ 1 958 (45,4)	423/ 913 (46,3)	0,91	1,01 [0,92; 1,10]	-	
Osłabość	[59][94]	303*/735 (41,2)	48*/91 (52,7)	<0,05	0,78 [0,64; 0,98]	NNT=9 [5; 137]	
	[71][94]	139/355 (39,2)	105/355 (29,6)	<0,05	1,32 [1,08; 1,63]	NNH=11 [7; 39]	
	[77][80]	190/278 (68,3)	66/96 (68,8)	>0,05	0,99 [0,86; 1,18]	-	
	[81]	118/258 (45,7)	128/258 (49,6)	>0,05	0,92 [0,77; 1,10]	-	
	[90]	75/332 (22,6)	21/113 (18,6)	>0,05	1,22 [0,80; 1,89]	-	
	Meta-analiza [59][94]; [71][94]; [77][80]; [81]; [90]						
	Suma	825/ 1 958 (42,1)	368/ 913 (40,3)	0,92	1,01 [0,84; 1,21]	-	
Gorączka ≥38°C	[59][94]	245*/735 (33,3)	33*/91 (36,3)	>0,05	0,92 [0,70; 1,25]	-	
	[71][94]	105/355 (29,6)	108/355 (30,4)	>0,05	0,97 [0,78; 1,22]	-	
	[77][80]	215/278 (77,3)	65/96 (67,7)	>0,05	1,14 [0,99; 1,35]	-	
	[81]	100/258 (38,8)	103/258 (39,9)	>0,05	0,97 [0,78; 1,20]	-	
	[90]^	46/332 (13,9)	20/113 (17,7)	>0,05	0,78 [0,49; 1,27]	-	
	Meta-analiza [59][94]; [71][94]; [77][80]; [81]; [90]						
	Suma	711/ 1 958 (36,3)	329/ 913 (36,0)	0,87	0,99 [0,89; 1,10]	-	
Drażliwość	[59][94]	438*/735 (59,6)	55*/91 (60,4)	>0,05	0,99 [0,84; 1,20]	-	
	[71][94]	191/355 (53,8)	157/355 (44,2)	<0,05	1,22 [1,05; 1,42]	NNH=11 [6; 46]	
	[77][80]	243/278 (87,4)	79/96 (82,3)	>0,05	1,06 [0,97; 1,20]	-	
	[81]	161/258 (62,4)	166/258 (64,3)	>0,05	0,97 [0,85; 1,11]	-	
	[90]	141/332 (42,5)	42/113 (37,2)	>0,05	1,14 [0,88; 1,51]	-	
	Meta-analiza [59][94]; [71][94]; [77][80]; [81]; [90]						
	Suma	1 174/ 1 958 (60,0)	499/ 913 (54,7)	0,0501	1,07 [1,00; 1,15]	-	
Utrata apetytu	[59][94]	230*/735 (31,3)	31*/91 (34,1)	>0,05	0,92 [0,69; 1,27]	-	
	[71][94]	112/355 (31,5)	93/355 (26,2)	>0,05	1,20 [0,96; 1,52]	-	
	[77][80]	184/278 (66,2)	57/96 (59,4)	>0,05	1,11 [0,94; 1,36]	-	

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH/NNT [CI 95%]*
	[81]	83/258 (32,2)	111/258 (43,0)	<0,05	0,75 [0,60; 0,94]	NNT=10 [6; 41]
	[90]	71/332 (21,4)	29/113 (25,7)	>0,05	0,83 [0,58; 1,22]	-
	Meta-analiza [59][94]; [71][94]; [77][80]; [81]; [90]					
	Suma	680/1 958 (34,7)	321/913 (35,2)	0,70	0,96 [0,80; 1,16]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ temperatura mierzona pod pachą  $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ .

W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona meta-analiza wykazała, że **szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie częściej, w porównaniu do szczepionki PHiD-CV, wywoływała ból w miejscu iniekcji** w 1 miesiąc po czwartej dawce szczepionki ( $p=0,001$ ; *Cochran Q*=0,71; *df*=4;  $p=0,95$ ). Obliczenia pokazują, że podanie szczepionki PHiD-CV, zamiast szczepionki PCV7, w populacji 13 dzieci spowoduje wystąpienie u 1 z nich bólu w miejscu iniekcji w okresie obserwacji 4 dni od podania 4. dawki szczepionki.

**Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy analizowanymi grupami (grupą badaną otrzymującą szczepionkę PHiD-CV oraz grupą kontrolną otrzymującą szczepionkę PCV7) odnośnie do częstości występowania:

- zaczerwienienia w miejscu iniekcji ( $p=0,32$ ; *Cochran Q*=10,46; *df*=4;  $p=0,03$ ),
- obrzęku w miejscu iniekcji ( $p=0,91$ ; *Cochran Q*=3,43; *df*=4;  $p=0,49$ ),
- ospałości ( $p=0,92$ ; *Cochran Q*=14,22; *df*=4;  $p=0,007$ ),
- gorączki ( $p=0,87$ ; *Cochran Q*=4,59; *df*=4;  $p=0,33$ ),
- drażliwości ( $p=0,0501$ ; *Cochran Q*=6,04; *df*=4;  $p=0,20$ ),
- utraty apetytu ( $p=0,70$ ; *Cochran Q*=11,31; *df*=4;  $p=0,02$ ),

w okresie obserwacji 4 dni od podania 4. dawki szczepionki.

### **Ciężkie działania niepożądane**

Do analizy włączono wyniki z czterech randomizowanych badań klinicznych [56]-[62], [66]-[74], [75]-[80], [87]-[93] z uwzględnieniem wyników z publikacji [59]; [71]; [77]; [90]. W badaniu [81]-[86] podano wyniki dla innego okresu obserwacji.

**Tabela 71. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane); okres obserwacji – 1 miesiąc.**

Działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH/NNT [CI 95%]*
Ciężkie działania niepożądane	[59]	12/ 737 (1,6)	1/ 92 (1,1)	>0,05	1,50 [0,26; 8,96]	-
	[71]	3/ 358 (0,8)	2/ 357 (0,6)	>0,05	1,50 [0,30; 7,45]	-
	[77]	5/ 285 (1,8)	2/ 98 (2,0)	>0,05	0,86 [0,20; 3,81]	-
	[90]	8/ 335 (2,4)	4/ 113 (3,5)	>0,05	0,67 [0,22; 2,08]	-

9.2. Szczepionka PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

9.3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w populacji ogólnej

Działanie niepożądane	Badanie	Grupa badana PHiD-CV [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [CI 95%]*	NNH/NNNT [CI 95%]*
Meta-analiza [59]; [71]; [77]; [90]						
	Suma	28/ 1 715 (1,6)	9/ 660 (1,4)	0,92	0,96 [0,45; 2,08]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy analizowanymi grupami (grupą badaną otrzymującą szczepionkę PHiD-CV oraz grupą kontrolną otrzymującą szczepionkę PCV7) odnośnie do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ( $p=0,92$ ; *Cochran Q*=0,78;  $df=3$ ;  $p=0,85$ ) w okresie obserwacji 1 miesiąca od podania 4. dawki szczepionki.

### 9.3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w populacji ogólnej

Wyniki uzyskane w analizie randomizowanych badań klinicznych [56]-[62], [63]-[65], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93], porównujących szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 2. roku życia, przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 72. Wyniki dotyczące immunogenności szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia oraz dawki uzupełniającej w 2. roku życia.**

Analizowane przeciwciała	Badania	RB/Peto OR [CI 95%]	Istotność statystyczna wyniku
Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ mierzonego w teście ELISA, schemat szczepień pierwotnych 3+0			
Anty-1	[56], [57], [61]; [63], [64]; [66], [67], [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93]	27,92 [20,03; 38,90]	IS na korzyść PHiD-CV
Anty-4		0,99 [0,97; 998]	IS na korzyść PCV7
Anty-5		100,53 [84,87; 119,08]	IS na korzyść PHiD-CV
Anty-6B		0,90 [0,86; 0,96]	IS na korzyść PCV7
Anty-7F		21,78 [16,34; 29,03]	IS na korzyść PHiD-CV
Anty-9V		1,00 [0,98; 1,01]	NS
Anty-14		1,00 [0,99; 1,01]	NS
Anty-18C		0,99 [0,97; 1,01]	NS
Anty-19F		0,98 [0,96; 0,998]	IS na korzyść PCV7
Anty-23F		0,91 [0,85; 0,97]	IS na korzyść PCV7
Anty-6A		[61]; [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93]	0,87 [0,73; 1,04]
Anty-19A		1,59 [0,94; 2,69]	NS
Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie $\geq 8$ mierzonej w teście OPA, schemat szczepień pierwotnych 3+0			
Opsono-1	[56], [57], [61]; [63], [64]; [66], [67], [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93]	13,42 [10,60; 17,00]	IS na korzyść PHiD-CV
Opsono-4		0,99 [0,97; 1,002]	NS
Opsono-5		44,55 [35,47; 55,95]	IS na korzyść PHiD-CV
Opsono-68		0,93 [0,89; 0,97]	IS na korzyść PCV7
Opsono-7F		4,27 [2,09; 8,71]	IS na korzyść PHiD-CV
Opsono-9V		1,00 [0,99; 1,01]	NS
Opsono-14		1,00 [0,99; 1,02]	NS

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Analizowane przeciwciała	Badania	RB/Peto OR [CI 95%]	Istotność statystyczna wyniku	
Opsono-18C	[61]; [74]; [75]; [76]; [81]; [83]; [87]; [93]	0,94 [0,90; 0,98]	IS na korzyść PCV7	
Opsono-19F		1,03 [0,99; 1,09]	NS	
Opsono-23F		0,94 [0,92; 0,96]	IS na korzyść PCV7	
Opsono-6A		0,87 [0,81; 0,94]	IS na korzyść PCV7	
Opsono-19A		3,58 [2,64; 4,86]	IS na korzyść PHiD-CV	
Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ mierzonego w teście ELISA, schemat szczepień 3+1				
Anty-1	[59], [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93]	18,95 [10,78; 33,32]	IS na korzyść PHiD-CV	
Anty-4		1,00 [0,995; 1,01]	NS	
Anty-5		12,54 [3,13; 50,22]	IS na korzyść PHiD-CV	
Anty-6B		0,98 [0,97; 1,001]	NS	
Anty-7F		18,32 [8,70; 38,56]	IS na korzyść PHiD-CV	
Anty-9V		1,00 [0,997; 1,003]	NS	
Anty-14		1,00 [0,99; 1,01]	NS	
Anty-18C		1,00 [0,99; 1,01]	NS	
Anty-19F		1,00 [0,98; 1,01]	NS	
Anty-23F		1,00 [0,99; 1,01]	NS	
Anty-6A		[61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93]	0,90 [0,87; 0,94]	IS na korzyść PCV7
Anty-19A	1,29 [1,14; 1,45]	IS na korzyść PHiD-CV		
Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie $\geq 8$ mierzonej w teście OPA, schemat szczepień 3+1				
Opsono-1	[59], [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93]	13,86 [9,77; 19,66]	IS na korzyść PHiD-CV	
Opsono-4		1,00 [0,99; 1,01]	NS	
Opsono-5		71,44 [55,46; 92,02]	IS na korzyść PHiD-CV	
Opsono-6B		0,97 [0,95; 0,99]	IS na korzyść PCV7	
Opsono-7F		1,79 [1,14; 2,81]	IS na korzyść PHiD-CV	
Opsono-9V		1,00 [0,99; 1,01]	NS	
Opsono-14		1,00 [0,996; 1,01]	NS	
Opsono-18C		1,00 [0,98; 1,02]	NS	
Opsono-19F		1,03 [1,01; 1,06]	IS na korzyść PHiD-CV	
Opsono-23F		1,00 [0,99; 1,01]	NS	
Opsono-6A		[61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93]	0,90 [0,86; 0,93]	IS na korzyść PCV7
Opsono-19A		1,84 [1,55; 2,17]	IS na korzyść PHiD-CV	

NS – nieistotny statystycznie, IS – istotny statystycznie.

W analizowanych randomizowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie trzech dawek (szczepienie pierwotne) przed osiągnięciem 6. miesiąca życia, w porównaniu do szczepionki PCV7, istotnie statystycznie zwiększyło ( $p < 0,05$ ) odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał dla antygenów serotypów pneumokokowych: 1., 5. i 7F. [56], [57], [61]; [63], [64]; [66], [67], [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93]. Zastosowanie dawki uzupełniającej w wieku 11-18 miesięcy również istotnie statystycznie zwiększyło ( $p < 0,05$ ) odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$ ) dla antygenów serotypu: 1., 5., 7F. [59], [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93]. **Różnice pomiędzy analizowanymi grupami spowodowane były brakiem antygenów serotypów: 1., 5. i 7F. w szczepionce PCV7. Zatem, dodatkowe antygeny obecne w szczepionce PHiD-CV indukują pożądaną odpowiedź odpornościową w zakresie produkcji przeciwciał u zaszczepionych dzieci w odniesieniu do kolejnych serotypów pneumokokowych, co jest**

**korzystne ze względu na zajmowanie przez te szczepy niszy ekologicznej zwolnionej przez szczepy znajdujące się w szczepionce 7-walentnej (PCV7).**

Meta-analiza danych zawartych w badaniach [56], [57], [61]; [63], [64]; [66], [67], [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93] wykazała, że szczepionka PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki PCV7, istotnie statystycznie zmniejszyła ( $p < 0,05$ ) odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 6B., 19F. i 23F. Równocześnie meta-analiza danych dowiodła, że szczepionka PHiD-CV, w porównaniu ze szczepionką PCV7, nie wpływała istotnie statystycznie na odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał dla antygenów pneumokokowych serotypów: 9V., 14., 18C. [56], [57], [61]; [63], [64]; [66], [67], [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93]. **Zatem, odpowiedź odpornościowa na antygeny zawarte w obu porównywanych szczepionkach była zróżnicowana przy podawaniu ich dzieciom w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) przed osiągnięciem 6. miesiąca życia.**

**Zróżnicowaną odpowiedź odpornościową pomiędzy szczepionkami PHiD-CV i PCV7 na antygeny serotypów pneumokokowych zawartych w obu szczepionkach można tłumaczyć tym, iż nie wykonano pełnego cyklu szczepień.** W ChPL zaleca się stosowanie szczepionki PHiD-CV w pełnym cyklu szczepień w celu uzyskania optymalnej ochrony: trzy dawki w pierwszym roku życia i dawka uzupełniająca w drugim roku życia lub alternatywnie: dwie dawki w pierwszym roku życia i dawka uzupełniająca w drugim roku życia [196]. Potwierdzeniem powyższego wniosku jest fakt, że nie odnotowano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F., w schemacie szczepień 3+1 [59], [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93]. Podobny efekt w schemacie szczepień pierwotnych (3+0) odnotowano jedynie dla przeciwciał: anty-9V, anty-14 i anty-18C [56], [57], [61]; [63], [64]; [66], [67], [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93]. **Oznacza to, iż szczepionka PHiD-CV jest podobnie immunogenna, jak szczepionka PCV7, w zakresie aktywacji układu odpornościowego do produkcji określonych przeciwciał w pełnym cyklu szczepień (3+1).**

Wykazano również (meta-analiza danych z badań [56], [57], [61]; [63], [64]; [66], [67], [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93]), że zastosowanie szczepionki PHiD-CV w schemacie szczepień pierwotnych (3+0), zamiast szczepionki PCV7, istotnie statystycznie zwiększyło ( $p < 0,05$ ) odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 5. i 7. Zastosowanie szczepionki PHiD-CV w pełnym schemacie szczepień 3+1, zamiast szczepionki PCV7, również istotnie statystycznie zwiększyło ( $p < 0,05$ ) odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 5., 7F. oraz 19F. [59], [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93]. **Wiąże się to z nieobecnością antygenów serotypów: 1., 5., 7F., w szczepionce PCV7 i oznacza, że dodanie nowych**



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**pneumokokowych antygenów do szczepionki 10-walentnej (PHiD-CV) indukuje pożądaną odpowiedź układu odpornościowego u dzieci w odniesieniu do produkcji funkcjonalnych przeciwciał.**

Meta-analiza danych wykazała również, że szczepionka PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki PCV7, nie zmieniała istotnie statystycznie ( $p > 0,05$ ) odsetka dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał przeciw serotypom: 4., 9V., 14. i 19F. [56], [57], [61]; [63], [64]; [66], [67], [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93]. Wykazano również, że szczepionka PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki PCV7, zmniejszyła istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał przeciw serotypom: 6B., 18C. oraz 23F. [56], [57], [61]; [63], [64]; [66], [67], [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93]. **Powyższe różnice w immunogenności obu szczepionek (w odniesieniu do serotypów występujących w obu szczepionkach PHiD-CV i PCV7) również należy tłumaczyć brakiem pełnej aktywacji układu odpornościowego, wynikającej z niewykonania pełnego cyklu szczepień.** Powyższy wniosek wspiera brak istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do odsetka dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 23F., w pełnym schemacie szczepień 3+1. Jedynie w przypadku przeciwciał anti-6B szczepionka PHiD-CV okazała się istotnie statystycznie ( $p < 0,05$ ) mniej immunogenna od szczepionki PCV7 [59], [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93]. **Oznacza to, iż wyprodukowane po immunizacji szczepionką PHiD-CV przeciwciała są równie funkcjonalne, co przeciwciała generowane po immunizacji szczepionką PCV7, w pełnym cyklu szczepień (3+1), z wyjątkiem przeciwciał anti-6B.**

**Podsumowując,** dzięki wywołaniu odpowiedzi odpornościowej na szczepy nieobecne w szczepionce 7-walentnej (PCV7) można wnioskować, że szczepionka 10-walentna (PHiD-CV) będzie skuteczniej chronić przed szczepami, które zajęły niszę ekologiczną szczepów ze szczepionki 7-walentnej (serotypy 1., 5., 7F.) stosowanej od kilku lat w profilaktyce oraz będzie podobnie skutecznie chronić przed szczepami wspólnymi dla obu szczepionek (serotypy 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.).

Dodatkowa analiza wykazała, że szczepionka 10-walentna (PHiD-CV) była podobnie ( $p > 0,05$ ) immunogenna co szczepionka 7-walentna (PCV7) w zakresie odsetka dzieci osiągających wymagane minimalne stężenie ochronne przeciwciał przeciwko antygenom serotypu 6A. i 19A. w schemacie szczepień pierwotnych (3+0) [61]; [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93]. Natomiast, szczepionka PHiD-CV istotnie statystycznie zwiększyła ( $p < 0,05$ ) odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał przeciwko antygenom serotypu 19A., ale istotnie statystycznie zmniejszyła ( $p < 0,05$ ) odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw antygenom serotypu 6A., w porównaniu do szczepionki 7-

walentnej (PCV7) [61]; [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93]. **Powyższe różnice w immunogenności obu szczepionek również należy tłumaczyć brakiem pełnej aktywacji układu odpornościowego, wynikającej z niewykonania pełnego cyklu szczepień.** Potwierdzają to wyniki uzyskane przy porównaniu szczepionek podawanych w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 11.-18. miesiącu życia, ponieważ w pełnym cyklu szczepień szczepionka 10-walentna (PHiD-CV) istotnie statystycznie zwiększyła ( $p < 0,05$ ) odsetek dzieci osiągających wymagane minimalne stężenie ochronne, jak i aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał przeciwko antygenom serotypu 19A., w porównaniu do szczepionki 7-walentnej (PCV7) [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93]. Natomiast, szczepionka 10-walentna (PHiD-CV) istotnie statystycznie zmniejszyła ( $p < 0,05$ ) odsetek dzieci osiągających wymagane minimalne stężenie ochronne, jak i aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał przeciwko antygenom serotypu 6A., w porównaniu do szczepionki 7-walentnej (PCV7) [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93]. **Zatem, wykonanie pełnego pakietu szczepień (3+1) zwiększyło istotnie statystycznie immunogenność szczepionki PHiD-CV w zakresie prawdopodobieństwa osiągnięcia wymaganego minimalnego stężenia ochronnego oraz aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenom serotypu 19A. oraz zmniejszyło istotnie statystycznie immunogenność szczepionki PHiD-CV w odniesieniu do redukcji prawdopodobieństwa osiągnięcia wymaganego minimalnego stężenia ochronnego oraz aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenom serotypu 6A., w porównaniu do szczepionki PCV7.**

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa wyniki meta-analizy danych wykazały, że szczepionka PHiD-CV, w porównaniu do szczepionki PCV7, istotnie statystycznie zwiększała ( $p < 0,05$ ) ryzyko wystąpienia takich działań niepożądanych jak: ból w miejscu iniekcji, ospałość, gorączka, drażliwość, utrata apetytu po 1. dawce szczepionki [57]; [64]; [67], [94]; [75]; [81]; [87] oraz ból w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki [59], [94]; [71], [94]; [77], [80]; [81]; [90]; w okresie 4 dni obserwacji. Nie wykazano natomiast istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy analizowanymi grupami odnośnie do ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych jak: zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji po każdej z 4 dawek szczepionki, ból w miejscu iniekcji po 2. i 3. dawce szczepionki oraz ospałość, gorączka, drażliwość lub utrata apetytu po 2., 3. i 4. dawce szczepionki [57], [59]; [64]; [67], [71]; [75], [94], [80]; [80]; [87], [90]; [94]. **Obserwowane działania niepożądane są jednak typowe dla szczepionek przeciw pneumokokowym, a także dla wielu innych, rutynowo stosowanych szczepionek.** Ponadto, nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) między porównywanymi szczepionkami (PHiD-CV i PCV7) w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych zarówno po 3 dawkach szczepień pierwotnych [57]; [64]; [67]; [75]; [81]; [87], jak i po dawce uzupełniającej [59]; [71]; [94]; [90].

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

## **10. Szczepionka PCV13 w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w populacji ogólnej**

### **10.1. Szczepionka PCV13 w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej**

Analizowano dwie szczepionki przeciwko pneumokokom:

- PCV13 - szczepionka 13-walentna, skoniugowana,
- PCV7 - szczepionka 7-walentna, skoniugowana (szczepionka referencyjna).

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom wykonywanego w trzech dawkach (trzy szczepienia do 6. miesiąca życia) włączono wyniki jedenastu randomizowanych badań klinicznych [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132]. Badania [116] ostatecznie nie uwzględniono w niniejszym opracowaniu, ponieważ zawierało jedynie zakresy liczby zaszczepionych dzieci, co uniemożliwiało przeprowadzenie obliczeń statystycznych. Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji (technologii wnioskowanej i opcjonalnej) oraz kryteriami włączenia i wykluczenia z badania znajduje się w Aneksie do Analizy klinicznej. Natomiast, związane omówienie analizowanych, referencyjnych badań klinicznych z uwzględnieniem populacji, schematu leczenia, podawanych szczepionek oraz punktów końcowych znajduje się w rozdziale 16.4. (Aneks do niniejszego załącznika do Analizy klinicznej).

W uwzględnionym badaniu [97]-[99] wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci, które otrzymały wszystkie dawki szczepionki przewidziane w protokole badania, nie przyjmowały szczepionek niedozwolonych w protokole badania i, od których pobrano krew w ciągu 21-42 dni po podaniu 3. dawki szczepionki w celu oceny jej immunogenności. Natomiast, wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci, z których każde przyjęło co najmniej jedną dawkę szczepionki. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła około 1 miesiąca (21-42 dni) [97].

W badaniu klinicznym [100]-[104] wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci, które spełniały wymagania protokołu badania, dla których dostępne były wyniki dotyczące immunogenności szczepionki oraz, które nie naruszyły poważnie protokołu badania. Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP (brak definicji). Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 1 miesiąc [100].

Wyniki dotyczące immunogenności podano w badaniu [105]-[109] dla populacji PP zdefiniowanej jako

populacja dzieci, które spełniały wymagania protokołu badania, dla których dostępne były wyniki dotyczące immunogenności szczepionki oraz, które nie naruszyły poważnie protokołu badania. Natomiast, wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci, z których każde przyjęło co najmniej jedną dawkę szczepionki. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 1 miesiąc [105].

W badaniu klinicznym [110]-[112] wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci zrandomizowanych do badania, które otrzymały wszystkie szczepienia przewidziane w ich grupie wiekowej, nie naruszyły poważnie protokołu badania i, dla których dostępny jest co najmniej 1 wynik dotyczący immunogenności szczepionki po 2., 3. lub 4. dawce. Natomiast, wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci, z których każde przyjęło co najmniej jedną dawkę szczepionki. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 1 miesiąc [110].

W badaniu [113]-[115] uwzględnionym w niniejszym opracowaniu wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci, które spełniły wymagania protokołu badania, i dla których dostępny jest co najmniej jeden wynik dotyczący immunogenności szczepionki. Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci, z których każde przyjęło co najmniej jedną dawkę szczepionki. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła około 1 miesiąc (28-42 dni) [113].

W analizowanym badaniu klinicznym [117] wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci, które spełniały wymagania protokołu badania, dla których dostępne były wyniki dotyczące immunogenności szczepionki oraz, które nie naruszyły poważnie protokołu badania. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP (brak definicji). Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 1 miesiąc.

W badaniu [118]-[120] i [137] wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci, które otrzymały wymagane szczepionki, od których pobrano krew w okresie 27-56 dni od zakończenia szczepienia pierwotnego oraz dawki uzupełniającej, które miały co najmniej 1 ważny pomiar immunogenności szczepionki i nie naruszyły w poważnym stopniu wymagań protokołu badania. Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci, z których każde przyjęło co najmniej jedną dawkę szczepionki. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła około 1 miesiąc (27-56 dni) [120].

W badaniu [121]-[123] wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci, które przyjęły wszystkie szczepionki, spełniły wymagania protokołu badania, dla których dostępny jest co najmniej jeden wynik dotyczący immunogenności szczepionki, i które nie naruszyły wymagań protokołu badania w istotny sposób. Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

podano dla populacji PP (brak definicji). Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 1 miesiąc [123].

W analizowanym badaniu klinicznym [124]-[126] wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci, które spełniały wymagania protokołu badania, i które nie naruszyły poważnie założeń protokołu badania. Wyniki dotyczące profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci, z których każde przyjęło co najmniej jedną dawkę szczepionki. Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła około 1 miesiąc (27-56 dni) [124].

W badaniu [127]-[129] uwzględnionym w niniejszym opracowaniu wyniki dotyczące immunogenności podano dla populacji PP zdefiniowanej jako populacja dzieci, które spełniły wymagania protokołu badania, i dla których dostępny jest co najmniej jeden wynik dotyczący immunogenności szczepionki. Wyniki z zakresu profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP (brak definicji). Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła około 1 miesiąc (28-42 dni) [127].

W badaniu [130]-[132] wyniki dotyczące immunogenności i profilu bezpieczeństwa podano dla populacji PP (brak definicji – badanie nie zostało opublikowane w formie pełnotekstowej publikacji, dostępne są jedynie protokoły badania [131]-[132] oraz doniesienie konferencyjne [130]). Mediana okresu obserwacji w badaniu wyniosła 1 miesiąc.

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji (technologii wnioskowanej i opcjonalnej) oraz kryteriami włączenia i wykluczenia z badania znajduje się w Aneksie do Analizy klinicznej.

W analizie wzięto pod uwagę następujące parametry kliniczne:

- odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne ( $\geq 0,35$  µg/mL) stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 3 dawkach szczepionki mierzone w teście ELISA;
- odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną (określającą siłę opłaszczania antygeny przez przeciwciała) w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 3 dawkach szczepionki mierzona w teście OPA;
- profil bezpieczeństwa analizowanej immunoprofilaktyki (ryzyko wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych, bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, ospałości, gorączki, drażliwości lub utraty apetytu) po 3 dawkach szczepionki.

Ze względu na podobne metody przeprowadzenia badań, podobną populację oraz te same analizowane parametry kliniczne, możliwe było przeprowadzenie meta-analizy wyników jedenastu

randomizowanych badań klinicznych [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132]. Charakterystykę i porównanie badań przydatnych do porównania umieszczono w rozdziale 16.4. (Aneks do załącznika do Analizy klinicznej). Przeprowadzone meta-analizy dotyczyły:

- odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 3 dawkach szczepionki mierzone w teście ELISA [97], [99]; [100], [104]; [105], [106], [108]; [113]; [122], [123]; [124], [126]; [127], [129]; [120], [137],
- odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 3 dawkach szczepionki mierzoną w teście OPA [99]; [104]; [106], [108],
- profilu bezpieczeństwa dla danych z badań [97], [99]; [100], [104]; [105], [108]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [119], [120]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], dotyczących ryzyka wystąpienia po każdej dawce szczepionki: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, gorączki, ospałości, utraty apetytu lub drażliwości,
- profilu bezpieczeństwa dla danych z badań [99]; [104]; [108]; [112]; [115]; [119], [120]; [122], [123]; [126]; [129]; [132], dotyczących ryzyka wystąpienia po 3 dawkach szczepionki ciężkich działań niepożądanych.

W analizie nie uwzględniono wyników, w przypadku których podano jedynie zakres liczby zaszczepionych dzieci, z uwagi na brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych.

#### **10.1.1. Immunogenność szczepionki PCV13 w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia**

##### **Minimalne stężenie ochronne $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał**

Do analizy surogatu włączono wyniki z ośmiu randomizowanych badań klinicznych [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [113]-[115], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129] opisanych w referencjach [97], [99]; [100], [104]; [105], [106], [108]; [113]; [122], [123]; [124], [126]; [127], [129]; [120], [137].

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**Tabela 73. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.).**

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Anty-1	[97][99]	92/ 94 (97,9)	27/ 108 (25,0)	<0,05	3,91 [2,88; 5,51]	NNT=2 [2; 2]
	[100][104]	274*/ 285 (96,1)	4*/ 279 (1,4)	<0,05	67,06 [26,49; 172,06]	NNT=2 [2; 2]
	[105][106][108]	241/ 252 (95,6)	4/ 248 (1,6)	<0,05	59,29 [23,47; 152,10]	NNT=2 [2; 2]
	[113]	79*/ 80 (98,8)	2*/ 83 (2,4)	<0,05	40,98 [11,80; 148,90]	NNT=2 [2; 2]
	[122][123]	199*/ 206 (96,6)	1*/ 195 (0,5)	<0,05	188,37 [33,92; 1 066,58]	NNT=2 [2; 2]
	[124][126]	155*/ 156 (99,4)	4*/ 158 (2,5)	<0,05	39,25 [15,70; 100,49]	NNT=2 [2; 2]
	[127][129]	91*/ 91 (100)	2*/ 89 (2,4)	<0,05	35,80 [12,70; 160,82]	NNT=2 [2; 2]
	[120]	1 185/ 1 212 (97,8)	3/ 164 (1,8)	<0,05	53,45 [18,66; 156,68]	NNT=2 [2; 2]
	<b>Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][106][108]; [113]; [122][123]; [124][126]; [127][129]; [120]</b>					
Suma	2 316/ 2 376 (97,5)	47/ 1 324 (3,5)	<0,0001	39,97 [8,66; 184,48]	NNT=2 [2; 2]	
Anty-4	[97][99]	91/ 94 (95,8)	106/ 107 (99,1)	>0,05	0,98 [0,92; 1,02]	-
	[100][104]	280*/ 285 (98,2)	274*/ 279 (98,2)	>0,05	1,00 [0,97; 1,03]	-
	[105][106][108]	238/ 252 (94,4)	246/ 251 (98,0)	>0,05	0,96 [0,93; 0,997]	-
	[113]	79*/ 80 (98,8)	83*/ 83 (100)	>0,05	0,99 [0,94; 1,05]	-
	[122][123]	197*/ 203 (97,0)	188*/ 192 (97,9)	>0,05	0,99 [0,95; 1,03]	-
	[124][126]	156*/ 156 (100)	158*/ 158 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,02]^	-
	[127][129]	91*/ 91 (100)	89*/ 89 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]^	-
	[120][137]	1 182/ 1 216 (97,2)	163/ 165 (98,8)	>0,05	0,98 [0,97; 1,02]	-
	<b>Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][106][108]; [113]; [122][123]; [124][126]; [127][129]; [120][137]</b>					
Suma	2 314/ 2 377 (97,3)	1 307/ 1 324 (98,7)	0,19	0,99 [0,98; 1,004]	-	
Anty-5	[97][99]	93/ 93 (100)	45/ 107 (42,1)	<0,05	2,36 [1,93; 3,00]	NNT=2 [2; 3]
	[100][104]	265*/ 285 (93,0)	88*/ 279 (31,6)	<0,05	2,95 [2,49; 3,53]	NNT=2 [2; 2]
	[105][106][108]	226/ 252 (89,7)	61/ 197 (31,0)	<0,05	2,90 [2,36; 3,61]	NNT=2 [2; 2]
	[113]	79*/ 80 (98,8)	51*/ 83 (61,5)	<0,05	1,61 [1,38; 1,95]	NNT=3 [3; 4]
	[122][123]	171*/ 201 (85,1)	45*/ 185 (24,3)	<0,05	3,50 [2,72; 4,57]	NNT=2 [2; 2]
	[124][126]	154*/ 156 (98,7)	60*/ 158 (38,2)	<0,05	2,60 [2,16; 3,21]	NNT=2 [2; 2]
	[127][129]	91*/ 91 (100)	51*/ 89 (57,5)	<0,05	1,74 [1,48; 2,12]	NNT=3 [2; 4]
	[120]	1 125/ 1 210 (93,0)	54/ 158 (34,2)	<0,05	2,72 [2,22; 3,42]	NNT=2 [2; 2]
	<b>Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][106][108]; [113]; [122][123]; [124][126]; [127][129]; [120]</b>					

10.1. Szczepionka PCV13 w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
	Suma	2 204/ 2 368 (93,1)	455/ 1 256 (36,2)	<0,0001	2,46 [2,00; 3,02]	NNT=2 [2; 2]
Anty-6B	[97][99]	83/ 94 (88,3)	97/ 107 (88,8)	>0,05	0,97 [0,88; 1,07]	-
	[100][104]	221*/ 285 (77,5)	243*/ 279 (87,1)	<0,05	0,89 [0,82; 0,96]	NNH=11 [7; 31]
	[105][106][108]	220/ 252 (87,3)	232/ 250 (92,8)	<0,05	0,94 [0,88; 0,997]	NNH=19 [10; 383]
	[113]	80*/ 80 (100)	83*/ 83 (100)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]^	-
	[122][123]	166*/ 196 (84,7)	169*/ 194 (87,1)	>0,05	0,97 [0,89; 1,06]	-
	[124][126]	151*/ 156 (96,8)	151*/ 158 (95,6)	>0,05	1,01 [0,96; 1,07]	-
	[127][129]	90*/ 91 (98,8)	89*/ 89 (100)	>0,05	0,99 [0,95; 1,04]	-
	[120][137]	1 124/ 1 209 (93,0)	160/ 165 (97,0)	>0,05	0,96 [0,93; 1,0003]	-
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][106][108]; [113]; [122][123]; [124][126]; [127][129]; [120][137]					
	Suma	2 135/ 2 363 (90,4)	1 224/ 1 325 (92,4)	0,18	0,97 [0,93; 1,01]	-
Anty-7F	[97][99]	93/ 94 (98,9)	7/ 105 (6,7)	<0,05	14,84 [7,53; 30,30]	NNT=2 [2; 2]
	[100][104]	281*/ 285 (98,6)	11*/ 279 (4,0)	<0,05	25,01 [14,24; 44,51]	NNT=2 [2; 2]
	[105][106][108]	248/ 252 (98,4)	7/ 248 (2,8)	<0,05	34,87 [17,23; 71,64]	NNT=2 [2; 2]
	[113]	80*/ 80 (100)	2*/ 83 (2,4)	<0,05	33,39 [11,88; 149,83]	NNT=2 [2; 2]
	[122][123]	199*/ 203 (98,0)	5*/ 192 (2,6)	<0,05	37,64 [16,47; 87,75]	NNT=2 [2; 2]
	[124][126]	156*/ 156 (100)	2*/ 158 (1,3)	<0,05	63,40 [22,16; 286,59]	NNT=2 [2; 2]
	[127][129]	91*/ 91 (100)	4*/ 89 (4,8)	<0,05	19,89 [9,05; 56,47]	NNT=2 [2; 2]
	[120]	1 207/ 1 213 (99,5)	6/ 164 (3,7)	<0,05	27,20 [12,84; 58,97]	NNT=2 [2; 2]
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][106][108]; [113]; [122][123]; [124][126]; [127][129]; [120]					
	Suma	2 355/ 2 374 (99,2)	44/ 1 318 (3,3)	<0,0001	28,68 [21,40; 38,43]	NNT=2 [2; 2]
Anty-9V	[97][99]	91/ 94 (96,8)	107/ 108 (99,1)	>0,05	0,98 [0,92; 1,02]	-
	[100][104]	281*/ 285 (98,6)	269*/ 279 (96,4)	>0,05	1,02 [0,995; 1,06]	-
	[105][106][108]	228/ 252 (90,5)	248/ 252 (98,4)	<0,05	0,92 [0,87; 0,96]	NNH=13 [9; 24]
	[113]	79*/ 80 (98,8)	83*/ 83 (100)	>0,05	0,99 [0,94; 1,05]	-
	[122][123]	189*/ 204 (92,6)	184*/ 195 (94,4)	>0,05	0,98 [0,93; 1,04]	-
	[124][126]	154*/ 156 (98,7)	158*/ 158 (100)	>0,05	0,99 [0,96; 1,02]	-
	[127][129]	91*/ 91 (100)	89*/ 89 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]^	-
	[120][137]	1 161/ 1 212 (95,8)	156/ 158 (98,7)	>0,05	0,97 [0,95; 1,004]	-
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][106][108]; [113]; [122][123]; [124][126]; [127][129]; [120][137]					
	Suma	2 274/ 2 374 (95,8)	1 294/ 1 322 (97,9)	0,12	0,98 [0,96; 1,004]	-



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Anty-14	[97][99]	92/ 94 (97,9)	104/ 107 (97,2)	>0,05	1,01 [0,95; 1,07]	-
	[100][104]	282*/ 285 (98,9)	272*/ 279 (97,5)	>0,05	1,01 [0,99; 1,04]	-
	[105][106][108]	245/ 251 (97,6)	245/ 252 (97,2)	>0,05	1,00 [0,97; 1,04]	-
	[113]	80*/ 80 (100)	83*/ 83 (100)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]^	-
	[122][123]	169*/ 185 (91,4)	174*/ 186 (93,5)	>0,05	0,98 [0,92; 1,04]	-
	[124][126]	153*/ 156 (98,1)	154*/ 158 (97,5)	>0,05	1,01 [0,97; 1,05]	-
	[127][129]	91*/ 91 (100)	89*/ 89 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]^	-
	[120][137]	1 161/ 1 175 (98,8)	162/ 163 (99,4)	>0,05	0,99 [0,98; 1,02]	-
	<b>Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][106][108]; [113]; [122][123]; [124][126]; [127][129]; [120][137]</b>					
Suma	2 275/ 2 317 (98,2)	1 283/ 1 317 (97,4)	0,90	1,00 [0,99; 1,01]	-	
Anty-18C	[97][99]	91/ 94 (96,8)	105/ 106 (99,1)	>0,05	0,98 [0,92; 1,02]	-
	[100][104]	277*/ 285 (97,2)	275*/ 279 (98,6)	>0,05	0,99 [0,96; 1,01]	-
	[105][106][108]	244/ 252 (96,8)	248/ 252 (98,4)	>0,05	0,98 [0,95; 1,01]	-
	[113]	80*/ 80 (100)	83*/ 83 (100)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]^	-
	[122][123]	194*/ 204 (95,1)	175*/ 188 (93,1)	>0,05	1,02 [0,97; 1,08]	-
	[124][126]	152*/ 156 (97,4)	155*/ 158 (98,1)	>0,05	0,99 [0,85; 1,03]	-
	[127][129]	91*/ 91 (100)	89*/ 89 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]^	-
	[120][137]	1 180/ 1 214 (97,2)	163/ 165 (98,8)	>0,05	0,98 [0,97; 1,02]	-
	<b>Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][106][108]; [113]; [122][123]; [124][126]; [127][129]; [120][137]</b>					
Suma	2 309/ 2 376 (97,2)	1 293/ 1 320 (98,0)	0,14	0,99 [0,98; 1,003]	-	
Anty-19F	[97][99]	92/ 94 (97,9)	103/ 106 (97,2)	>0,05	1,01 [0,95; 1,07]	-
	[100][104]	273*/ 285 (95,8)	268*/ 279 (96,0)	>0,05	1,00 [0,96; 1,03]	-
	[105][106][108]	247/ 252 (98,0)	245/ 251 (97,6)	>0,05	1,00 [0,97; 1,04]	-
	[113]	79*/ 80 (98,8)	83*/ 83 (100)	>0,05	0,99 [0,94; 1,05]	-
	[122][123]	190*/ 200 (95,0)	178*/ 188 (94,7)	>0,05	1,00 [0,95; 1,06]	-
	[124][126]	147*/ 156 (94,2)	156*/ 158 (98,7)	<0,05	0,95 [0,90; 0,99]	NNH=23 [11; 196]
	[127][129]	89*/ 91 (97,6)	88*/ 89 (98,8)	>0,05	0,99 [0,93; 1,04]	-
	[120][137]	1 186/ 1 208 (98,2)	161/ 165 (97,6)	>0,05	1,01 [0,99; 1,05]	-
	<b>Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][106][108]; [113]; [122][123]; [124][126]; [127][129]; [120][137]</b>					
Suma	2 303/ 2 366 (97,3)	1 282/ 1 319 (97,2)	0,54	1,00 [0,98; 1,01]	-	
Anty-23F	[97][99]	89/ 94 (94,7)	103/ 108 (95,4)	>0,05	0,99 [0,92; 1,06]	-

10.1. Szczepionka PCV13 w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*	
	[100][104]	253*/ 285 (88,7)	250*/ 279 (89,5)	>0,05	0,99 [0,93; 1,05]	-	
	[105][106][108]	228/ 252 (90,5)	237/ 252 (94,0)	>0,05	0,96 [0,91; 1,01]	-	
	[113]	76*/ 80 (95,0)	83*/ 83 (100)	>0,05	0,95 [0,88; 1,01]	-	
	[122][123]	182*/ 202 (90,1)	166*/ 186 (89,2)	>0,05	1,01 [0,94; 1,08]	-	
	[124][126]	151*/ 156 (96,8)	147*/ 158 (93,0)	>0,05	1,04 [0,99; 1,10]	-	
	[127][129]	90*/ 91 (98,8)	88*/ 89 (98,8)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]	-	
	[120][137]	1 079/ 1 214 (88,9)	157/ 165 (95,2)	<0,05	0,93 [0,90; 0,98]	NNH=16 [11; 63]	
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][106][108]; [113]; [122][123]; [124][126]; [127][129]; [120][137]						
	Suma	2 148/ 2 374 (90,5)	1 231/ 1 320 (93,3)	0,19	0,98 [0,96; 1,01]	-	

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że **szczepionka PCV13 stosowana w grupie badanej była istotnie statystycznie bardziej immunogenna, w porównaniu do szczepionki PCV7 stosowanej w grupie kontrolnej**, w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał:

- anty-1 ( $p < 0,0001$ ; *Cochran Q*=155,21; *df*=7;  $p < 0,0001$ ),
- anty-5 ( $p < 0,0001$ ; *Cochran Q*=58,13; *df*=7;  $p < 0,0001$ ),
- anty-7F ( $p < 0,0001$ ; *Cochran Q*=6,43; *df*=7,  $p = 0,49$ ),

w ciągu 1 miesiąca od podania 3. dawki szczepionki. Obliczono, że zastosowanie szczepionki PCV13, zamiast szczepionki PCV7, u 2 dzieci umożliwi 1 z nich osiągnięcie minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 5., 7F. w okresie 1 miesiąca obserwacji. **Wynika to z braku antygenów serotypu 1., 5., 7F. w szczepionce PCV7.**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

**Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic** między ocenianymi szczepionkami PCV13 i PCV7 w zakresie immunogenności, mierzonej w oparciu o odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał:

- anty-4 ( $p=0,19$ ; *Cochran*  $Q=31,26$ ;  $df=7$ ;  $p<0,0001$ ),
- anty-6B ( $p=0,18$ ; *Cochran*  $Q=8079$ ;  $df=7$ ;  $p<0,0001$ ),
- anty-9V ( $p=0,12$ ; *Cochran*  $Q=40,05$ ;  $df=7$ ;  $p<0,0001$ ),
- anty-14 ( $p=0,90$ ; *Cochran*  $Q=3,38$ ;  $df=7$ ;  $p=0,85$ ),
- anty-18C ( $p=0,14$ ; *Cochran*  $Q=8,18$ ;  $df=7$ ;  $p=0,32$ ),
- anty-19F ( $p=0,54$ ; *Cochran*  $Q=5,57$ ;  $df=7$ ;  $p=0,59$ ),
- anty-23F ( $p=0,19$ ; *Cochran*  $Q=15,22$ ;  $df=7$ ;  $p=0,03$ ),

w okresie 1 miesiąca od podania 3. dawki szczepionki.

#### **Aktywność opsonofagocytarna w mianie $\geq 8$ przeciwciał**

Do analizy surogatu włączono wyniki z trzech randomizowanych badań klinicznych [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], opisanych w referencjach [99]; [104]; [106], [108].

10.1. Szczepionka PCV13 w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

**Tabela 74. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie  $\geq 8$  (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 4., 5., 6B., 7F., 14., 18C., 19F., 23F.).**

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Opsono-1	[99]	25*/ 30 (83,33)	2*/ 32 (6,25)	<0,05	13,33 [4,08; 48,49]	2 [2; 2]
	[104]	93*/ 100 (93,0)	4*/ 92 (4,3)	<0,05	21,39 [8,72; 54,66]	2 [2; 2]
	[106][108]	91/ 92 (98,9)	9/ 92 (9,8)	<0,05	10,11 [5,63; 18,91]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [99]; [104]; [106][108]					
	Suma	209/ 222 (94,1)	15/ 216 (6,9)	<0,0001	13,64 [8,35; 22,28]	2 [2; 2]
Opsono-4	[99]	29*/ 30 (96,67)	33*/ 33 (100)	>0,05	0,97 [0,84; 1,11]	-
	[104]	92*/ 92 (100)	94*/ 94 (100)	>0,05	1,00 [0,84; 1,04]^	-
	[106][108]	90/ 92 (97,8)	91/ 92 (98,9)	>0,05	0,99 [0,93; 1,04]	-
	Meta-analiza [99]; [104]; [106][108]					
	Suma	211/ 214 (98,6)	218/ 219 (99,5)	0,43	0,99 [0,97; 1,01]	-
Opsono-5	[99]	30*/ 30 (100)	2*/ 33 (6,06)	<0,05	13,38 [5,01; 58,65]	2 [2; 2]
	[104]	99*/ 100 (99,0)	4*/ 94 (4,3)	<0,05	23,27 [9,48; 59,40]	2 [2; 2]
	[106][108]	84/ 91 (92,3)	2/ 93 (2,2)	<0,05	42,92 [12,28; 156,15]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [99]; [104]; [106][108]					
	Suma	213/ 221 (96,4)	8/ 220 (3,6)	<0,0001	24,97 [12,91; 48,28]	2 [2; 2]
Opsono-6B	[99]	25*/ 27 (92,59)	28*/ 30 (93,33)	>0,05	0,99 [0,81; 1,19]	-
	[104]	96*/ 100 (96,0)	93*/ 94 (98,9)	>0,05	0,97 [0,91; 1,02]	-
	[106][108]	93/ 94 (98,9)	94/ 94 (100)	>0,05	0,99 [0,95; 1,04]	-
	Meta-analiza [99]; [104]; [106][108]					
	Suma	214/ 221 (96,8)	215/ 222 (96,8)	0,25	0,98 [0,95; 1,01]	-
Opsono-7F	[99]	22*/ 22 (100)	5*/ 24 (20,83)	<0,05	4,45 [2,40; 10,60]	2 [2; 2]
	[104]	99*/ 99 (100)	74*/ 94 (78,7)	<0,05	1,27 [1,16; 1,43]	5 [4; 8]
	[106][108]	94/ 94 (100)	68/ 89 (76,4)	<0,05	1,31 [1,18; 1,49]	5 [3; 7]
	Meta-analiza [99]; [104]; [106][108]					
	Suma	215/ 215 (100)	147/ 207 (71,0)	0,005	1,46 [1,12; 1,90]	4 [3; 5]
Opsono-9V	[99]	27*/ 27 (100)	27*/ 27 (100)	>0,05	1,00 [0,87; 1,15]^	-
	[104]	89*/ 89 (100)	89*/ 89 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]^	-
	[106][108]	93/ 93 (100)	93/ 94 (98,9)	>0,05	1,01 [0,96; 1,06]	-
	Meta-analiza [99]; [104]; [106][108]					

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
	Suma	209/ 209 (100)	209/ 210 (99,5)	0,63	1,00 [0,99; 1,02]	-
Opsono-14	[99]	27*/ 27 (100)	30*/ 30 (100)	>0,05	1,00 [0,87; 1,13]^	-
	[104]	95*/ 95 (100)	89*/ 89 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]^	-
	[106][108]	94/ 94 (100)	94/ 94 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]^	-
	Meta-analiza [99]; [104]; [106][108]					
	Suma	216/ 216 (100)	213/ 213 (100)	0,99	1,00 [0,99; 1,01]	-
Opsono-18C	[99]	27*/ 27 (100)	29*/ 30 (96,67)	>0,05	1,03 [0,87; 1,18]	-
	[104]	100*/ 100 (100)	93*/ 94 (98,9)	>0,05	1,01 [0,96; 1,06]	-
	[106][108]	94/ 94 (100)	94/ 94 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]^	-
	Meta-analiza [99]; [104]; [106][108]					
	Suma	221/ 221 (100)	216/ 218 (99,1)	0,49	1,01 [0,98; 1,04]	-
Opsono-19F	[99]	21*/ 25 (84,00)	20*/ 25 (80,00)	>0,05	1,05 [0,79; 1,42]	-
	[104]	96*/ 100 (96,0)	88*/ 94 (93,6)	>0,05	1,03 [0,95; 1,11]	-
	[106][108]	85/ 94 (90,4)	87/ 94 (92,6)	>0,05	0,98 [0,89; 1,07]	-
	Meta-analiza [99]; [104]; [106][108]					
	Suma	202/ 219 (92,2)	195/ 213 (91,5)	0,82	1,01 [0,95; 1,06]	-
Opsono-23F	[99]	25*/ 27 (92,59)	26*/ 26 (100)	>0,05	0,93 [0,78; 1,11]	-
	[104]	96*/ 100 (96,0)	89*/ 93 (95,7)	>0,05	1,00 [0,94; 1,08]	-
	[106][108]	93/ 94 (98,9)	93/ 94 (98,9)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]	-
	Meta-analiza [99]; [104]; [106][108]					
	Suma	214/ 221 (96,8)	208/ 213 (97,7)	0,65	0,99 [0,96; 1,03]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczone metodą korekty zerowej.

Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że **szczepionka PCV13 stosowana w grupie badanej była istotnie statystycznie bardziej immunogenna, w porównaniu do szczepionki PCV7 stosowanej w grupie kontrolnej**, w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał:

- anty-1 ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=1,74$ ;  $df=2$ ;  $p=0,42$ ),
- anty-5 ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=1,67$ ;  $df=2$ ;  $p=0,43$ ),
- anty-7F ( $p=0,005$ ; *Cochran*  $Q=13,98$ ;  $df=2$ ;  $p=0,0009$ ),

w ciągu 1 miesiąca od podania 3. dawki szczepionki. **Wynika to z braku antygenów serotypu 1., 5., 7F. w szczepionce PCV7.** Obliczono, że zastosowanie szczepionki PCV13, zamiast szczepionki PCV7, u 1 spośród:

- 2 dzieci umożliwi osiągnięcie aktywności opsonofagocytarnej w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 1. lub 5.,
- 4 dzieci umożliwi osiągnięcie aktywności opsonofagocytarnej w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.,

w okresie 1 miesiąca obserwacji.

**Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic** między ocenianymi szczepionkami PCV13 i PCV7 w zakresie immunogenności, mierzonej w oparciu o odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom pneumokokowym serotypów:

- anty-4 ( $p=0,43$ ; *Cochran*  $Q=4,49$ ;  $df=2$ ;  $p=0,11$ ),
- anty-6B ( $p=0,25$ ; *Cochran*  $Q=0,56$ ;  $df=2$ ;  $p=0,76$ ),
- anty-9V ( $p=0,63$ ; *Cochran*  $Q=1,13$ ;  $df=2$ ;  $p=0,57$ ),
- anty-14 ( $p=0,99$ ; *Cochran*  $Q=0,001$ ;  $df=2$ ;  $p=0,99$ ),
- anty-18C ( $p=0,49$ ; *Cochran*  $Q=3,86$ ;  $df=2$ ;  $p=0,15$ ),
- anty-19F ( $p=0,82$ ; *Cochran*  $Q=0,85$ ;  $df=2$ ;  $p=0,65$ ),
- anty-23F ( $p=0,65$ ; *Cochran*  $Q=1,49$ ;  $df=2$ ;  $p=0,47$ ),

w okresie 1 miesiąca od podania 3. dawki szczepionki.

**Odpowiedź odpornościowa w odniesieniu do serotypów 6A. i 19A. w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia szczepionką PCV13 w porównaniu do szczepionki PCV7**

Szczepionka 7-walentna (PCV7) w odróżnieniu od szczepionki 13-walentnej (PCV13) nie zawiera serotypów pneumokokowych: 6A. i 19A. [172], [197]. W badaniach klinicznych wykazano natomiast, że serotypy 6B. i 19F. zawarte w obu szczepionkach wykazują podobieństwo strukturalne do serotypów 6A. i 19A. obecnych w szczepionce PCV13, co przekłada się na występowanie odporności krzyżowej między wymienionymi powyżej serotypami [95], [183], [195]

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Poniżej przedstawiono z jaką częstością dzieci osiągały wymagane minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał anty-6A oraz anty-19A po podaniu szczepionek PCV7 lub PCV13 w schemacie 3 dawek do 6. miesiąca życia. Do analizy surogatu włączono wyniki z siedmiu randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w publikacjach [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [113]-[115], [118]-[120] i [137]; [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129] opisanych w referencjach [97], [99]; [100], [104]; [105], [106], [108]; [113], [115]; [122], [123]; [124], [126]; [127], [129]; [120], w odniesieniu do analizy minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał oraz wyniki z trzech randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w publikacjach [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], opisanych w referencjach [99]; [104]; [106], [108] w odniesieniu do analizy aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał.

**Tabela 75. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. i 19A.).**

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Anty-6A	[97][99]	90/ 93 (96,8)	36/ 106 (34,0)	<0,05	2,85 [2,22; 3,78]	2 [2; 2]
	[100][104]	262*/ 285 (91,9)	88*/ 279 (31,6)	<0,05	2,91 [2,46; 3,50]	2 [2; 2]
	[105][106][108]	242/ 252 (96,0)	102/ 240 (42,5)	<0,05	2,26 [1,96; 2,64]	2 [2; 3]
	[113][115]	80*/ 80 (100)	64*/ 83 (77,1)	<0,05	1,29 [1,17; 1,48]	5 [4; 7]
	[122][123]	180*/ 200 (90,0)	69*/ 191 (36,1)	<0,05	2,49 [2,07; 3,05]	2 [2; 3]
	[124][126]	152*/ 156 (97,4)	83*/ 158 (52,6)	<0,05	1,85 [1,61; 2,18]	3 [2; 3]
	[127][129]	89*/ 91 (97,6)	64*/ 89 (72,3)	<0,05	1,36 [1,21; 1,59]	4 [3; 7]
	[120]	1 183/ 1 216 (97,3)	64/ 159 (40,3)	<0,05	2,42 [2,03; 2,95]	2 [2; 3]
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][106][108]; [113][115]; [122][123]; [124][126]; [127][129]; [120]	Suma	2 278/ 2 373 (99,0)	570/ 1 305 (43,7)	<0,0001	2,08 [1,60; 2,70]
Anty-19A	[97][99]	94/ 94 (100)	101/ 107 (94,4)	<0,05	1,06 [1,003; 1,13]	18 [9; 65]
	[100][104]	283*/ 285 (99,3)	221*/ 279 (79,2)	<0,05	1,25 [1,19; 1,34]	5 [4; 7]
	[105][106][108]	247/ 251 (98,4)	206/ 238 (86,6)	<0,05	1,14 [1,08; 1,21]	9 [6; 14]
	[113][115]	80*/ 80 (100)	83*/ 83 (100)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]^	-
	[122][123]	203*/ 204 (99,5)	161*/ 190 (84,7)	<0,05	1,17 [1,11; 1,26]	7 [5; 10]
	[124][126]	155*/ 156 (99,4)	156*/ 158 (98,7)	>0,05	1,01 [0,98; 1,04]	-
	[127][129]	91*/ 91 (100)	89*/ 89 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]^	-
	[120]	1 197/ 1 214 (98,6)	152/ 161 (94,4)	<0,05	1,04 [1,01; 1,10]	24 [12; 69]
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][106][108]; [113][115]; [122][123]; [124][126]; [127][129]; [120]	Suma	2 350/ 2 375 (98,9)	1 169/ 1 305 (89,6)	0,07	1,08 [0,99; 1,17]

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

Meta-analiza wykazała, że **istotnie statystycznie większy odsetek dzieci szczepionych szczepionką PCV13, w porównaniu do szczepionki PCV7, osiągnął minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.** ( $p < 0,0001$ ; Cochran  $Q = 146,20$ ;  $df = 7$ ;  $p < 0,0001$ ). **Jest to związane z nieobecnością antygeny pneumokokowego serotypu 6A. w szczepionce PCV7.** Obliczono, że zastosowanie szczepionki PCV13, zamiast szczepionki PCV7, spowoduje, że 1 dziecko na 2 dzieci osiągnie minimalne stężenie

ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. w okresie 1 miesiąca obserwacji od podania 3 dawki szczepionki.

Wyniki przeprowadzonej meta-analizy wykazały również, że szczepionka PCV13 podawana w grupie badanej okazała się **porównywalnie immunogenna** względem szczepionki PCV7 stosowanej w grupie kontrolnej, w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A. po 3 dawkach ( $p=0,07$ ; *Cochran Q*=810,82;  $df=7$ ;  $p<0,0001$ ), pomimo nieobecności antygeny pneumokokowego serotypu 19A. w szczepionce PCV7. Na uzyskany wynik wpływ mogła mieć istotna statystycznie heterogeniczność wyników uwzględnionych badań.

**Tabela 76. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie  $\geq 8$  (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. i 19A.).**

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*
Opsono-6A	[99]	24*/ 25 (96,00)	12*/ 29 (42,28)	<0,05	2,32 [1,59; 3,78]	2 [2; 4]
	[104]	95*/ 99 (96,0)	67*/ 93 (72,0)	<0,05	1,33 [1,18; 1,55]	5 [3; 7]
	[106][108]	94/ 94 (100)	73/ 94 (77,7)	<0,05	1,29 [1,14; 1,46]	5 [4; 7]
	Meta-analiza [99]; [104]; [106][108]					
	Suma	213/ 218 (97,7)	152/ 216 (70,4)	0,0004	1,42 [1,17; 1,71]	4 [3; 5]
Opsono-19A	[99]	17*/ 22 (77,27)	3*/ 24 (12,50)	<0,05	6,18 [2,39; 18,11]	2 [2; 3]
	[104]	95*/ 95 (100)	16*/ 94 (17,0)	<0,05	2,73 [3,84; 9,25]	2 [2; 2]
	[106][108]	85/ 93 (91,4)	15/ 92 (16,3)	<0,05	5,61 [3,61; 9,05]	2 [2; 2]
	Meta-analiza [99]; [104]; [106][108]					
	Suma	197/ 210 (93,8)	34/ 210 (16,2)	<0,0001	5,71 [4,20; 7,77]	2 [2; 2]

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Szczepionka PCV13 podawana w grupie badanej istotnie statystycznie zwiększyła odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. ( $p=0,0004$ ; *Cochran Q*=7,24;  $df=2$ ;  $p=0,03$ ) i 19A. ( $p<0,0001$ ; *Cochran Q*=0,03;  $df=2$ ;  $p=0,99$ ) po 3 dawkach, w porównaniu do szczepionki PCV7 stosowanej w grupie kontrolnej, co jest związane z nieobecnością antygeny pneumokokowego serotypu 6A. i 19A. w szczepionce PCV7. Obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PCV13, zamiast szczepionki PCV7, u 1 dziecka spośród:**

- 2 dzieci pozwoli osiągnąć aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.,
- 4 dzieci pozwoli osiągnąć aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.,

w okresie 1 miesiąca obserwacji od ostatniego szczepienia.

### 10.1.2. Profil bezpieczeństwa – szczepionka PCV13 w porównaniu do szczepionki PCV7



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Do analizy profilu bezpieczeństwa włączono wyniki z jedenastu randomizowanych badań klinicznych [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132] opisanych w referencjach [97], [99]; [100], [104]; [105], [108]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [119], [120]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132].

Okres obserwacji wyniósł 4 dni po każdej dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].

### **Ból w miejscu iniekcji**

**Tabela 77. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła bolesność w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po każdej dawce szczepionki.**

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT [CI 95%]*
Bolesność w miejscu iniekcji 1. dawka	[97][99]	41/ 119 (34,5)	54/ 124 (43,5)	>0,05	0,79 [0,57; 1,08]	-
	[100][104]	88/ 267 (33,0)	87/ 267 (32,6)	>0,05	1,01 [0,79; 1,29]	-
	[105][108]	192/ 264 (72,7)	195/ 270 (72,2)	>0,05	1,01 [0,91; 1,12]	-
	[110][112]	42/ 199 (21,1)	38/ 205 (18,5)	>0,05	1,14 [0,77; 1,68]	-
	[113][115]	25/ 80 (31,3)	26/ 76 (34,2)	>0,05	0,91 [0,58; 1,43]	-
	[117]	98/ 256 (38,3)	99/ 257 (38,5)	>0,05	0,99 [0,80; 1,24]	-
	[122][123]	217/ 347 (62,5)	207/ 347 (59,7)	>0,05	1,05 [0,93; 1,18]	-
	[119][120]	774/ 1 229 (63,0)	142/ 212 (67,0)	>0,05	0,94 [0,85; 1,05]	-
	[126]	87*/ 145 (60,0)	93*/ 156 (59,4)	>0,05	1,01 [0,83; 1,21]	-
	[127][129]	23/ 72 (31,9)	26/ 76 (34,2)	>0,05	0,93 [0,59; 1,47]	-
	[132]	136*/ 275 (49,5)	117*/ 270 (43,3)	>0,05	1,14 [0,95; 1,37]	-
<b>Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]</b>						
Suma	1 723/ 3 253 (53,0)	1 084/ 2 260 (48,0)	0,89	1,00 [0,95; 1,06]	-	
Bolesność w miejscu iniekcji 2. dawka	[97][99]	31/ 110 (28,2)	43/ 118 (36,4)	>0,05	0,77 [0,53; 1,13]	-
	[100][104]	73/ 250 (29,2)	76/ 241 (31,5)	>0,05	0,93 [0,71; 1,21]	-
	[105][108]	154/ 200 (77,0)	164/ 216 (75,9)	>0,05	1,01 [0,91; 1,13]	-
	[110][112]	39/ 182 (21,4)	29/ 180 (16,1)	>0,05	1,33 [0,87; 2,05]	-
	[113][115]	17/ 72 (23,6)	17/ 76 (22,4)	>0,05	1,06 [0,59; 1,89]	-
	[117]	74/ 223 (33,2)	95/ 225 (42,2)	>0,05	0,79 [0,62; 1,00]	-
	[122][123]	126/ 284 (44,4)	124/ 282 (44,0)	>0,05	1,01 [0,84; 1,21]	-
	[119][120]	676/ 1 021 (66,2)	114/ 176 (64,8)	>0,05	1,02 [0,92; 1,16]	-
	[126]	73*/ 137 (53,3)	78*/ 145 (53,8)	>0,05	0,99 [0,80; 1,23]	-
	[127][129]	23/ 60 (38,3)	24/ 64 (37,5)	>0,05	1,02 [0,65; 1,60]	-
	[132]	103*/ 227 (45,4)	108*/ 232 (46,6)	>0,05	0,97 [0,80; 1,19]	-
<b>Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]</b>						
Suma	1 389/ 2 766 (50,2)	872/ 1 955 (44,6)	0,51	0,98 [0,92; 1,04]	-	
Bolesność w miejscu iniekcji 3. dawka	[97][99]	26/ 107 (24,3)	30/ 117 (25,6)	>0,05	0,95 [0,60; 1,49]	-
	[100][104]	62/ 229 (27,1)	47/ 221 (21,3)	>0,05	1,27 [0,92; 1,77]	-
	[105][108]	140/ 178 (78,7)	140/ 173 (80,9)	>0,05	0,97 [0,87; 1,08]	-

10.1. Szczepionka PCV13 w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT [CI 95%]*
	[110][112]	18/ 170 (10,6)	25/ 175 (14,3)	>0,05	0,74 [0,42; 1,30]	-
	[113][115]	13/ 67 (19,4)	12/ 67 (17,9)	>0,05	1,08 [0,54; 2,17]	-
	[117]	76/ 210 (36,2)	66/ 206 (32,0)	>0,05	1,13 [0,87; 1,48]	-
	[122][123]	76/ 204 (37,3)	76/ 200 (38,0)	>0,05	0,98 [0,76; 1,26]	-
	[119][120]	548/ 921 (59,5)	101/ 156 (64,7)	>0,05	0,92 [0,82; 1,05]	-
	[126]	64*/ 134 (48,1)	64*/ 134 (47,4)	>0,05	1,00 [0,78; 1,29]	-
	[127][129]	15/ 64 (23,4)	16/ 59 (27,1)	>0,05	0,86 [0,47; 1,58]	-
	[132]	104*/ 217 (47,9)	90*/ 215 (41,9)	>0,05	1,14 [0,93; 1,41]	-
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]					
Suma		1 142/ 2 501 (45,7)	667/ 1 723 (38,7)	0,82	1,01 [0,94; 1,08]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Meta-analiza wyników **nie wykazała istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy grupą badaną otrzymującą szczepionkę PCV13 i grupą kontrolną otrzymującą szczepionkę PCV7 w częstotliwości występowania bolesności w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki ( $p=0,87$ ; *Cochran Q*=6,78; *df*=10;  $p=0,75$ ), po 2. dawce szczepionki ( $p=0,51$ ; *Cochran Q*=7,90; *df*=10;  $p=0,64$ ) oraz po 3. dawce szczepionki ( $p=0,82$ ; *Cochran Q*=8,04; *df*=10;  $p=0,62$ ).

### Zaczerwienienie w miejscu iniekcji

**Tabela 78. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło zaczerwienienie w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po każdej dawce szczepionki.**

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT [CI 95%]*
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji 1. dawka	[97][99]	25/ 119 (21,0)	24/ 124 (19,4)	>0,05	1,09 [0,66; 1,78]	-
	[100][104]	75/ 266 (28,2)	99/ 272 (36,4)	<0,05	0,77 [0,60; 0,99]	13 [7; 346]
	[105][108]	72/ 202 (35,6)	72/ 223 (32,3)	>0,05	1,10 [0,85; 1,44]	-
	[110][112]	30/ 197 (15,2)	30/ 199 (15,1)	>0,05	1,01 [0,64; 1,60]	-
	[113][115]	26/ 77 (33,8)*	22/ 76 (28,9)*	>0,05	1,17 [0,73; 1,87]	-
	[117]	114/ 256 (44,5)	122/ 266 (46,9)	>0,05	0,97 [0,80; 1,17]	-
	[122][123]	42/ 333 (12,6)	45/ 339 (13,3)	>0,05	0,95 [0,64; 1,40]	-
	[119][120]	240/ 1 067 (22,5)	41/ 180 (22,8)	>0,05	0,99 [0,75; 1,33]	-
	[126]	15*/ 145 (10,3)	21*/ 156 (13,4)	>0,05	0,77 [0,42; 1,42]	-
	[127][129]	27/ 72 (37,5)	22/ 75 (29,3)	>0,05	1,28 [0,81; 2,03]	-
	[132]	56*/ 255 (22,0)	48*/ 251 (19,1)	>0,05	1,15 [0,82; 1,62]	-
Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]						
Suma		722/ 2 989 (24,2)	546/ 2 155 (25,3)	0,80	0,99 [0,90; 1,09]	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji 2. dawka	[97][99]	18/ 111 (16,2)	21/ 118 (17,8)	>0,05	0,91 [0,52; 1,60]	-
	[100][104]	85/ 247 (34,4)	118/ 252 (46,8)	<0,05	0,73 [0,59; 0,91]	9 [5; 27]
	[105][108]	70/ 155 (45,2)	62/ 164 (37,8)	>0,05	1,19 [0,92; 1,55]	-
	[110][112]	43/ 181 (23,8)	36/ 180 (20,0)	>0,05	1,19 [0,81; 1,76]	-
	[113][115]	12/ 70 (17,1)*	15/ 74 (20,3)*	>0,05	0,85 [0,43; 1,65]	-
	[117]	126/ 236 (53,4)	140/ 241 (58,1)	>0,05	0,92 [0,78; 1,08]	-
	[122][123]	38/ 275 (13,8)	50/ 280 (17,9)	>0,05	0,77 [0,53; 1,14]	-

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT [CI 95%]*
	[119][120]	280/ 838 (33,4)	46/ 153 (30,1)	>0,05	1,11 [0,87; 1,45]	-
	[126]	13*/ 137 (9,3)	18*/ 145 (12,4)	>0,05	0,76 [0,39; 1,48]	-
	[127][129]	20/ 61 (32,8)	26/ 65 (38,5)	>0,05	0,82 [0,51; 1,30]	-
	[132]	72*/ 211 (34,1)	67*/ 217 (30,9)	>0,05	1,11 [0,84; 1,45]	-
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]					
	Suma	777/ 2 522 (30,8)	599/ 1 889 (31,7)	0,26	0,95 [0,87; 1,04]	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji 3. dawka	[97][99]	19/ 107 (17,8)	23/ 117 (19,7)	>0,05	0,90 [0,52; 1,55]	-
	[100][104]	83/ 238 (34,9)	92/ 231 (39,8)	>0,05	0,88 [0,69; 1,11]	-
	[105][108]	64/ 131 (48,9)	59/ 118 (50,0)	>0,05	0,98 [0,76; 1,26]	-
	[110][112]	46/ 172 (26,7)	39/ 172 (22,7)	>0,05	1,18 [0,82; 1,71]	-
	[113][115]	15/ 66 (22,7)*	9/ 65 (13,8)*	>0,05	1,64 [0,79; 3,45]	-
	[117]	126/ 226 (55,8)	132/ 223 (59,2)	>0,05	0,94 [0,80; 1,10]	-
	[122][123]	20/ 192 (10,4)	19/ 195 (9,7)	>0,05	1,07 [0,59; 1,92]	-
	[119][120]	307/ 814 (37,7)	54/ 137 (39,4)	>0,05	0,96 [0,77; 1,21]	-
	[126]	14*/ 134 (10,7)	19*/ 134 (14,0)	>0,05	0,74 [0,39; 1,39]	-
	[127][129]	19/ 63 (30,2)	16/ 61 (26,2)	>0,05	1,15 [0,66; 2,02]	-
	[132]	63*/ 203 (31,0)	69*/ 198 (34,8)	>0,05	0,89 [0,67; 1,18]	-
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]					
	Suma	776/ 2 346 (33,1)	531/ 1 651 (32,2)	0,38	0,96 [0,88; 1,05]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy analizowanymi grupami (grupą badaną otrzymującą szczepionkę PCV13 i grupą kontrolną otrzymującą szczepionkę PCV7) w odniesieniu do częstości występowania zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki ( $p=0,80$ ; *Cochran Q*=7,62; *df*=10;  $p=0,67$ ), po 2. dawce szczepionki ( $p=0,26$ ; *Cochran Q*=14,37; *df*=10;  $p=0,16$ ) oraz po 3. dawce szczepionki ( $p=0,38$ ; *Cochran Q*=5,29; *df*=10;  $p=0,87$ ).

### **Obrzek w miejscu iniekcji**

**Tabela 79. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił obrzek w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po każdej dawce szczepionki.**

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Obrzek w miejscu iniekcji 1. dawka	[97][99]	26/ 119 (21,8)	24/ 124 (19,4)	>0,05	1,13 [0,69; 1,84]	-
	[100][104]	75/ 266 (28,2)	54/ 263 (20,5)	<0,05	1,37 [1,01; 1,86]	NNH=14 [7; 295]
	[105][108]	55/ 201 (27,4)	51/ 216 (23,6)	>0,05	1,16 [0,83; 1,61]	-
	[110][112]	26/ 196 (13,3)	29/ 200 (14,5)	>0,05	0,91 [0,56; 1,49]	-
	[113][115]	20/ 78 (25,6)*	9/ 76 (11,8)*	<0,05	2,17 [1,08; 4,43]	NNH=8 [4; 69]
	[117]	105/ 254 (41,3)	99/ 256 (38,7)	>0,05	1,07 [0,86; 1,32]	-
	[122][123]	73/ 339 (21,5)	77/ 342 (22,5)	>0,05	0,96 [0,72; 1,27]	-
	[119][120]	195/ 1 055 (18,5)	32/ 176 (18,2)	>0,05	1,02 [0,73; 1,43]	-
	[126]	20*/ 145 (13,9)	23*/ 156 (15,0)	>0,05	0,94 [0,54; 1,62]	-

10.1. Szczepionka PCV13 w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT/NNH [CI 95%]*
	[127][129]	14/ 71 (19,7)	18/ 73 (24,7)	>0,05	0,80 [0,43; 1,47]	-
	[132]	48*/ 252 (19,0)	36*/ 254 (14,2)	>0,05	1,34 [0,91; 1,99]	-
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]					
	Suma	657/ 2 976 (22,1)	452/ 2 136 (21,2)	0,06	1,11 [0,99; 1,24]	-
Obrzęk w miejscu iniekcji 2. dawka	[97][99]	18/ 110 (16,4)	23/ 118 (19,5)	>0,05	0,84 [0,48; 1,46]	-
	[100][104]	65/ 244 (26,6)	85/ 242 (35,1)	<0,05	0,76 [0,58; 0,99]	NNT=12 [7; 381]
	[105][108]	44/ 141 (31,2)	43/ 146 (29,5)	>0,05	1,06 [0,75; 1,50]	-
	[110][112]	40/ 182 (22,0)	26/ 177 (14,7)	>0,05	1,50 [0,96; 2,34]	-
	[113][115]	9/ 70 (12,9)	11/ 72 (15,3)	>0,05	0,84 [0,38; 1,86]	-
	[117]	113/ 226 (50,0)	128/ 235 (54,5)	>0,05	0,92 [0,77; 1,09]	-
	[122][123]	58/ 281 (20,6)	52/ 278 (18,7)	>0,05	1,10 [0,79; 1,54]	-
	[119][120]	207/ 818 (25,3)	25/ 141 (17,7)	>0,05	1,43 [0,997; 2,09]	-
	[126]	17*/ 137 (12,1)	20*/ 145 (13,8)	>0,05	0,90 [0,50; 1,63]	-
	[127][129]	22/ 62 (35,5)	18/ 63 (28,6)	>0,05	1,24 [0,75; 2,08]	-
	[132]	58*/ 206 (28,2)	49*/ 212 (23,1)	>0,05	1,22 [0,88; 1,69]	-
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]					
Suma	651/ 2 477 (26,3)	480/ 1 829 (26,2)	0,56	1,03 [0,93; 1,14]	-	
Obrzęk w miejscu iniekcji 3. dawka	[97][99]	18/ 107 (16,8)	22/ 117 (18,8)	>0,05	0,89 [0,51; 1,56]	-
	[100][104]	59/ 226 (26,1)	64/ 224 (28,6)	>0,05	0,91 [0,68; 1,23]	-
	[105][108]	44/ 116 (37,9)	38/ 103 (36,9)	>0,05	1,03 [0,73; 1,45]	-
	[110][112]	40/ 171 (23,4)	34/ 170 (20,0)	>0,05	1,17 [0,78; 1,75]	-
	[113][115]	12/ 65 (18,5)*	3/ 65 (4,6)*	<0,05	4,00 [1,29; 12,80]	NNH=8 [4; 33]
	[117]	105/ 217 (48,4)	112/ 219 (51,1)	>0,05	0,95 [0,78; 1,14]	-
	[122][123]	34/ 198 (17,2)	27/ 195 (13,8)	>0,05	1,24 [0,78; 1,97]	-
	[119][120]	205/ 775 (26,4)	39/ 128 (30,5)	>0,05	0,87 [0,66; 1,17]	-
	[126]	20*/ 134 (14,6)	13*/ 134 (9,7)	>0,05	1,54 [0,81; 2,94]	-
	[127][129]	18/ 65 (27,7)	14/ 60 (23,3)	>0,05	1,19 [0,66; 2,17]	-
	[132]	56*/ 203 (27,6)	51*/ 181 (28,2)	>0,05	0,98 [0,71; 1,35]	-
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]					
Suma	611/ 2 277 (26,8)	417/ 1 596 (26,1)	0,73	1,02 [0,91; 1,13]	-	

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona meta-analiza **nie wykazała istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy grupą otrzymującą szczepionkę PCV13 (grupa badana) i grupą otrzymującą szczepionkę PCV7 (grupa kontrolna) w częstości występowania obrzęku w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki ( $p=0,06$ ; *Cochran Q*=9,62; *df*=10;  $p=0,47$ ), po 2. dawce szczepionki ( $p=0,56$ ; *Cochran Q*=14,77; *df*=10;  $p=0,14$ ) oraz po 3. dawce szczepionki ( $p=0,73$ ; *Cochran Q*=10,29; *df*=10;  $p=0,42$ ).

### Ospalność

Tabela 80. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła ospałość; okres obserwacji – 4-15 dni po każdej dawce szczepionki.**

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT [CI 95%]*
Ospałość 1. dawka	[97][99]	67/ 119 (56,3)	67/ 124 (54,0)	>0,05	1,04 [0,83; 1,31]	-
	[100][104]	175/ 284 (61,6)	160/ 272 (58,8)	>0,05	1,05 [0,92; 1,20]	-
	[105][108]	213/ 268 (79,5)	212/ 270 (78,5)	>0,05	1,01 [0,93; 1,11]	-
	[110][112]	79/ 204 (38,7)	81/ 206 (39,3)	>0,05	0,98 [0,77; 1,25]	-
	[113][115]	41/ 77 (53,2)	41/ 81 (50,6)	>0,05	1,05 [0,78; 1,42]	-
	[117]	87/ 256 (34,0)	107/ 259 (41,3)	>0,05	0,82 [0,66; 1,03]	-
	[122][123]	138/ 338 (40,8)	126/ 342 (36,8)	>0,05	1,11 [0,92; 1,34]	-
	[119][120]	886/ 1 244 (71,2)	154/ 212 (72,6)	>0,05	0,98 [0,90; 1,08]	-
	[126]	87*/ 154 (56,6)	81*/ 154 (52,4)	>0,05	1,07 [0,88; 1,32]	-
	[127][129]	37/ 75 (49,3)	30/ 77 (39,0)	>0,05	1,27 [0,88; 1,83]	-
	[132]	146*/ 273 (53,5)	138*/ 269 (51,3)	>0,05	1,04 [0,89; 1,23]	-
	<b>Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]</b>					
Suma	1 956/ 3 292 (59,4)	1 197/ 2 266 (52,8)	0,48	1,02 [0,97; 1,07]	-	
Ospałość 2. dawka	[97][99]	47/ 111 (42,3)	55/ 118 (46,6)	>0,05	0,91 [0,68; 1,21]	-
	[100][104]	139/ 258 (53,9)	171/ 256 (66,8)	<0,05	0,81 [0,70; 0,93]	8 [5; 23]
	[105][108]	161/ 203 (79,3)	147/ 200 (73,5)	>0,05	1,08 [0,97; 1,21]	-
	[110][112]	74/ 189 (39,2)	68/ 187 (36,4)	>0,05	1,08 [0,83; 1,40]	-
	[113][115]	30/ 73 (41,1)	33/ 76 (43,4)	>0,05	0,95 [0,65; 1,38]	-
	[117]	61/ 215 (28,4)	73/ 227 (32,2)	>0,05	0,88 [0,66; 1,17]	-
	[122][123]	96/ 285 (33,7)	74/ 275 (26,9)	>0,05	1,25 [0,97; 1,62]	-
	[119][120]	663/ 993 (66,8)	112/ 177 (63,3)	>0,05	1,06 [0,94; 1,20]	-
	[126]	48*/ 145 (32,8)	61*/ 157 (38,7)	>0,05	0,85 [0,63; 1,15]	-
	[127][129]	17/ 59 (28,8)	16/ 61 (26,2)	>0,05	1,10 [0,62; 1,96]	-
	[132]	102*/ 218 (46,8)	92*/ 221 (41,6)	>0,05	1,12 [0,91; 1,39]	-
	<b>Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]</b>					
Suma	1 438/ 2 749 (52,3)	902/ 1 955 (46,1)	0,99	1,00 [0,92; 1,09]	-	
Ospałość 3. dawka	[97][99]	37/ 107 (34,6)	48/ 107 (41,0)	>0,05	0,77 [0,55; 1,07]	-
	[100][104]	119/ 240 (49,6)	119/ 241 (49,4)	>0,05	1,00 [0,84; 1,20]	-
	[105][108]	117/ 164 (71,3)	104/ 149 (69,8)	>0,05	1,02 [0,89; 1,18]	-
	[110][112]	37/ 175 (21,1)	47/ 174 (27,0)	>0,05	0,78 [0,54; 1,14]	-
	[113][115]	27/ 66 (40,9)	26/ 70 (37,1)	>0,05	1,10 [0,72; 1,68]	-
	[117]	46/ 194 (23,7)	58/ 204 (28,4)	>0,05	0,83 [0,60; 1,16]	-
	[122][123]	40/ 199 (20,1)	40/ 195 (20,5)	>0,05	0,98 [0,66; 1,45]	-
	[119][120]	501/ 864 (58,0)	71/ 138 (51,4)	>0,05	1,13 [0,96; 1,35]	-
	[126]	53*/ 148 (35,7)	53*/ 144 (36,9)	>0,05	0,97 [0,72; 1,32]	-
	[127][129]	18/ 61 (29,5)	12/ 57 (21,1)	>0,05	1,40 [0,75; 2,64]	-
	[132]	69*/ 206 (33,5)	70*/ 203 (34,5)	>0,05	0,97 [0,74; 1,27]	-
	<b>Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]</b>					
Suma	1 064/ 2 424 (43,9)	648/ 1 682 (38,5)	0,75	0,99 [0,91; 1,07]	-	

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Meta-analiza **nie wykazała istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy ocenianymi grupami (grupą badaną otrzymującą szczepionkę PCV13 i kontrolną grupą otrzymującą szczepionkę PCV7) w zakresie częstości występowania ospałości po 1. dawce szczepionki ( $p=0,48$ ; *Cochran Q*=7,01;  $df=10$ ;

10.1. Szczepionka PCV13 w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

p=0,72), po 2. dawce szczepionki (p=0,99; Cochran Q=18,30; df=10; p=0,05) oraz po 3. dawce szczepionki (p=0,75; Cochran Q=8,54; df=10; p=0,58).

## **Utrata apetytu**

**Tabela 81. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła utrata apetytu; okres obserwacji – 4-15 dni po każdej dawce szczepionki.**

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Utrata apetytu 1. dawka	[97][99]	36/ 118 (30,5)	39/ 124 (31,5)	>0,05	0,97 [0,67; 1,41]	-
	[100][104]	89/ 269 (33,1)	81/ 267 (30,3)	>0,05	1,09 [0,85; 1,40]	-
	[105][108]	125/ 228 (54,8)	108/ 238 (45,4)	<0,05	1,21 [1,01; 1,45]	NNH=11 [6; 282]
	[110][112]	64/ 204 (31,4)	74/ 207 (35,7)	>0,05	0,88 [0,67; 1,15]	-
	[113][115]	39/ 78 (50,0)	45/ 81 (55,6)	>0,05	0,90 [0,67; 1,21]	-
	[117]	60/ 243 (24,7)	58/ 251 (23,1)	>0,05	1,07 [0,78; 1,46]	-
	[122][123]	191/ 343 (55,7)	194/ 347 (55,9)	>0,05	1,00 [0,87; 1,14]	-
	[119][120]	569/ 1 164 (48,9)	98/ 200 (49,0)	>0,05	1,00 [0,86; 1,17]	-
	[126]	41*/ 154 (26,6)	43*/ 154 (28,0)	>0,05	0,95 [0,66; 1,37]	-
	[127][129]	23/ 71 (32,4)	22/ 76 (28,9)	>0,05	1,12 [0,69; 1,82]	-
	[132]	107*/ 269 (39,8)	95*/ 258 (36,8)	>0,05	1,08 [0,87; 1,34]	-
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]					
Suma	1 344/ 3 141 (42,8)	857/ 2 203 (38,9)	0,43	1,03 [0,96; 1,10]	-	
Utrata apetytu 2. dawka	[97][99]	25/ 110 (22,7)	27/ 118 (22,9)	>0,05	0,99 [0,62; 1,59]	-
	[100][104]	84/ 249 (33,7)	84/ 245 (34,3)	>0,05	0,98 [0,77; 1,26]	-
	[105][108]	106/ 177 (59,9)	91/ 174 (52,3)	>0,05	1,15 [0,95; 1,38]	-
	[110][112]	88/ 189 (46,6)	84/ 191 (44,0)	>0,05	1,06 [0,85; 1,32]	-
	[113][115]	37/ 73 (50,7)	46/ 82 (56,1)	>0,05	0,90 [0,67; 1,21]	-
	[117]	39/ 211 (18,5)	57/ 218 (26,1)	>0,05	0,71 [0,49; 1,01]	-
	[122][123]	135/ 281 (48,0)	131/ 282 (46,5)	>0,05	1,03 [0,87; 1,23]	-
	[119][120]	456/ 940 (48,5)	81/ 164 (49,4)	>0,05	0,98 [0,84; 1,17]	-
	[126]	49*/ 145 (33,8)	46*/ 157 (29,6)	>0,05	1,15 [0,83; 1,61]	-
	[127][129]	16/ 59 (27,1)	28/ 63 (44,4)	<0,05	0,61 [0,37; 99]	NNT=6 [3; 485]
	[132]	102*/ 226 (45,1)	102*/ 229 (44,5)	>0,05	1,01 [0,83; 1,24]	-
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]					
Suma	1 137/ 2 660 (42,7)	777/ 1 923 (40,4)	0,89	0,99 [0,93; 1,07]	-	
Utrata apetytu 3. dawka	[97][99]	29/ 107 (27,1)	36/ 117 (30,8)	>0,05	0,88 [0,58; 1,33]	-
	[100][104]	78/ 236 (33,1)	68/ 225 (30,2)	>0,05	1,09 [0,84; 1,43]	-
	[105][108]	87/ 147 (59,2)	81/ 136 (59,6)	>0,05	0,99 [0,82; 1,21]	-
	[110][112]	66/ 178 (37,1)	64/ 178 (36,0)	>0,05	1,03 [0,78; 1,36]	-
	[113][115]	30/ 69 (43,5)	39/ 75 (52,0)	>0,05	0,84 [0,59; 1,18]	-
	[117]	45/ 194 (23,2)	42/ 199 (21,1)	>0,05	1,10 [0,76; 1,59]	-
	[122][123]	85/ 202 (42,1)	82/ 200 (41,0)	>0,05	1,03 [0,81; 1,29]	-
	[119][120]	407/ 845 (48,2)	72/ 144 (50,0)	>0,05	0,96 [0,82; 1,16]	-
	[126]	56*/ 148 (37,9)	46*/ 144 (32,2)	>0,05	1,18 [0,87; 1,63]	-
	[127][129]	14/ 61 (23,0)	16/ 57 (28,1)	>0,05	0,82 [0,44; 1,51]	-
	[132]	103*/ 219 (47,0)	87*/ 204 (42,6)	>0,05	1,10 [0,89; 1,37]	-
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]					

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT/NNH [CI 95%]*
	Suma	1 000/ 2 406 (41,6)	633/ 1 679 (37,7)	0,61	1,02 [0,94; 1,11]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Przeprowadzona meta-analiza **nie wykazała istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy grupą badaną otrzymującą szczepionkę PCV13 i grupą kontrolną otrzymującą szczepionkę PCV7 w odniesieniu do częstości występowania utraty apetytu po 1. dawce szczepionki ( $p=0,43$ ; *Cochran Q*=6,29; *df*=10;  $p=0,79$ ), po 2. dawce szczepionki ( $p=0,89$ ; *Cochran Q*=11,01; *df*=10;  $p=0,36$ ) oraz po 3. dawce szczepionki ( $p=0,61$ ; *Cochran Q*=4,42; *df*=10;  $p=0,92$ ).

### Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$

**Tabela 82. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła gorączka  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; okres obserwacji – 4-15 dni po każdej dawce szczepionki.**

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 1. dawka	[97][99]	22/ 114 (19,3)^	21/ 121 (17,4)^	>0,05	1,11 [0,65; 1,90]	-
	[100][104]	128/ 269 (47,6)^	107/ 266 (40,2)^	>0,05	1,18 [0,98; 1,44]	-
	[105][108]	52/ 196 (26,5)^	43/ 203 (21,2)^	>0,05	1,25 [0,88; 1,78]	-
	[110][112]	48/ 201 (23,9)^	42/ 204 (20,6)^	>0,05	1,16 [0,81; 1,67]	-
	[113][115]	45/ 80 (56,3)^	40/ 78 (51,3)^	>0,05	1,10 [0,82; 1,47]	-
	[117]	35/ 244 (14,3)^	26/ 250 (10,4)^	>0,05	1,38 [0,86; 2,21]	-
	[122][123]	70/ 313 (22,4)^	77/ 324 (23,7)^	>0,05	0,94 [0,71; 1,25]	-
	[119][120]	260/ 1 043 (24,9)^	48/ 173 (27,8)^	>0,05	0,90 [0,70; 1,18]	-
	[126]	28*/ 154 (18,0)^	32*/ 154 (20,6)^	>0,05	0,88 [0,56; 1,37]	-
	[127][129]	11/ 69 (15,9)^	9/ 72 (12,5)^	>0,05	1,28 [0,58; 2,84]	-
	[132]	82*/ 262 (31,3)^	64*/ 253 (25,3)^	>0,05	1,24 [0,94; 1,63]	-
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]					
Suma		781/ 2 945 (26,5)	509/ 2 098 (24,3)	0,06	1,10 [0,998; 1,21]	-
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 2. dawka	[97][99]	26/ 102 (25,5)^	32/ 114 (28,1)^	>0,05	0,91 [0,58; 1,41]	-
	[100][104]	137/ 248 (55,2)^	131/ 250 (52,4)^	>0,05	1,05 [0,90; 1,24]	-
	[105][108]	66/ 146 (45,2)^	68/ 151 (45,0)^	>0,05	1,00 [0,78; 1,29]	-
	[110][112]	62/ 181 (34,3)^	81/ 189 (42,9)^	>0,05	0,80 [0,61; 1,03]	-
	[113][115]	40/ 73 (54,8)^	35/ 76 (46,1)^	>0,05	1,19 [0,86; 1,65]	-
	[117]	44/ 212 (20,8)^	60/ 217 (27,6)^	>0,05	0,75 [0,53; 1,05]	-
	[122][123]	29/ 263 (11,1)^	40/ 249 (16,1)^	>0,05	0,69 [0,44; 1,07]	-
	[119][120]	317/ 830 (38,2)	40/ 143 (28,0)	<0,05	1,37 [1,05; 1,82]	NNH=10 [6; 58]
	[126]	39*/ 145 (27,0)^	37*/ 157 (23,8)^	>0,05	1,14 [0,77; 1,68]	-
	[127][129]	6/ 55 (10,9)^	8/ 61 (13,1)^	>0,05	0,83 [0,32; 2,16]	-
	[132]	92*/ 213 (43,0)^	99*/ 223 (44,2)^	>0,05	0,97 [0,79; 1,20]	-
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]					
Suma		858/ 2 418 (35,5)	631/ 1 830 (34,5)	0,82	0,99 [0,91; 1,08]	-

10.1. Szczepionka PCV13 w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ 3. dawka	[97][99]	22/ 101 (21,8)	24/ 113 (21,2)	>0,05	1,03 [0,62; 1,70]	-
	[100][104]	122/ 242 (50,4)	88/ 232 (37,9)	<0,05	<b>1,33 [1,08; 1,64]</b>	NNH=11 [5; 64]
	[105][108]	57/ 123 (46,3)	43/ 106 (40,6)	>0,05	1,14 [0,85; 1,55]	-
	[110][112]	42/ 172 (24,4)^	56/ 176 (31,8)^	>0,05	0,77 [0,55; 1,08]	-
	[113][115]	24/ 66 (36,4)^	22/ 66 (33,3)^	>0,05	1,09 [0,69; 1,74]	-
	[117]	56/ 201 (27,9)^	61/ 208 (29,3)^	>0,05	0,95 [0,70; 1,29]	-
	[122][123]	14/ 181 (7,7)	25/ 172 (14,6)	<0,05	<b>0,53 [0,29; 0,98]</b>	NNT=15 [8; 392]
	[119][120]	246/ 764 (32,2)^	51/ 132 (38,6)^	>0,05	0,83 [0,66; 1,07]	-
	[126]	40*/ 148 (27,2)^	39*/ 144 (26,8)^	>0,05	1,00 [0,69; 1,45]	-
	[127][129]	8/ 59 (13,6)^	6/ 54 (9,3)^	>0,05	1,22 [0,47; 3,19]	-
	[132]	79*/ 198 (39,9)^	85*/ 196 (43,5)^	>0,05	0,92 [0,73; 1,16]	-
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]					
Suma		710/ 2 255 (31,5)	500/ 1 599 (31,3)	0,73	0,98 [0,85; 1,12]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ zsumowane wyniki dla poszczególnych zakresów wysokości gorączki.

Meta-analiza **nie wykazała istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy grupą otrzymującą szczepionkę PCV13 i grupą otrzymującą szczepionkę PCV7 odnośnie do częstości występowania gorączki po 1. dawce szczepionki ( $p=0,06$ ; *Cochran Q*=7,25; *df*=10;  $p=0,70$ ), po 2. dawce szczepionki ( $p=0,82$ ; *Cochran Q*=15,57; *df*=10;  $p=0,11$ ) oraz po 3. dawce szczepionki ( $p=0,73$ ; *Cochran Q*=17,55; *df*=10;  $p=0,06$ ).

## Drażliwość

**Tabela 83. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła drażliwość; okres obserwacji – 4-15 dni po każdej dawce szczepionki.**

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Drażliwość 1. dawka	[97][99]	79/ 118 (66,9)	88/ 124 (71,0)	>0,05	0,94 [0,79; 1,12]	-
	[100][104]	117/ 275 (42,5)	120/ 266 (45,1)	>0,05	0,94 [0,78; 1,14]	-
	[105][108]	259/ 289 (89,6)	249/ 290 (85,9)	>0,05	1,04 [0,98; 1,11]	-
	[110][112]	94/ 202 (46,5)	105/ 211 (49,8)	>0,05	0,94 [0,76; 1,14]	-
	[113][115]	52/ 80 (65,0)	56/ 80 (70,0)	>0,05	0,93 [0,74; 1,15]	-
	[117]	142/ 261 (54,4)	139/ 265 (52,5)	>0,05	1,04 [0,88; 1,22]	-
	[122][123]	287/ 345 (83,2)	277/ 347 (79,8)	>0,05	1,04 [0,97; 1,12]	-
	[119][120]	1 123/ 1 300 (86,4)	198/ 226 (87,6)	>0,05	0,99 [0,94; 1,05]	-
	[126]	124*/ 154 (80,3)	120*/ 154 (77,9)	>0,05	1,03 [0,92; 1,16]	-
	[127][129]	38/ 77 (49,4)	56/ 79 (70,9)	<0,05	<b>0,70 [0,53; 0,90]</b>	NNT=5 [3; 17]
	[132]	142*/ 276 (51,4)	114*/ 267 (42,7)	<0,05	<b>1,20 [1,01; 1,45]</b>	NNH=12 [6; 289]
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]					
Suma		2 457/ 3 377 (72,8)	1 522/ 2 309 (65,9)	0,80	1,01 [0,96; 1,05]	-
Drażliwość	[97][99]	69/ 110 (62,7)	67/ 118 (56,8)	>0,05	1,10 [0,89; 1,37]	-



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT/NNH [CI 95%]*	
2. dawka	[100][104]	120/ 254 (47,2)	139/ 252 (55,2)	>0,05	0,86 [0,72; 1,02]	-	
	[105][108]	212/ 236 (89,8)	216/ 236 (91,5)	>0,05	0,98 [0,92; 1,04]	-	
	[110][112]	110/ 192 (57,3)	114/ 190 (60,0)	>0,05	0,95 [0,81; 1,13]	-	
	[113][115]	42/ 75 (56,0)	46/ 80 (57,5)	>0,05	0,97 [0,74; 1,28]	-	
	[117]	112/ 232 (48,3)	118/ 238 (49,6)	>0,05	0,97 [0,81; 1,17]	-	
	[122][123]	205/ 290 (70,7)	203/ 291 (69,8)	>0,05	1,01 [0,91; 1,13]	-	
	[119][120]	964/ 1 123 (85,8)	163/ 201 (81,1)	>0,05	1,06 [0,99; 1,15]	-	
	[126]	117*/ 145 (80,4)	124*/ 157 (79,2)	>0,05	1,02 [0,91; 1,15]	-	
	[127][129]	25/ 62 (40,3)	36/ 67 (53,7)	>0,05	0,75 [0,51; 1,08]	-	
	[132]	151*/ 234 (64,5)	150*/ 244 (61,5)	>0,05	1,05 [0,91; 1,21]	-	
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]						
	Suma	2 127/ 2 953 (72,0)	1 376/ 2 074 (66,3)	0,83	1,00 [0,96; 1,04]	-	
Drażliwość 3. dawka	[97][99]	55/ 107 (51,4)	63/ 117 (53,8)	>0,05	0,95 [0,74; 1,22]	-	
	[100][104]	108/ 238 (45,4)	115/ 235 (48,9)	>0,05	0,93 [0,77; 1,12]	-	
	[105][108]	191/ 216 (88,4)	201/ 218 (92,2)	>0,05	0,96 [0,90; 1,02]	-	
	[110][112]	77/ 179 (43,0)	74/ 188 (39,4)	>0,05	1,09 [0,86; 1,40]	-	
	[113][115]	29/ 68 (42,6)	34/ 71 (47,9)	>0,05	0,89 [0,61; 1,28]	-	
	[117]	91/ 217 (41,9)	85/ 211 (40,3)	>0,05	1,04 [0,83; 1,31]	-	
	[122][123]	134/ 208 (64,4)	140/ 208 (67,3)	>0,05	0,96 [0,83; 1,10]	-	
	[119][120]	840/ 1 038 (80,9)	157/ 186 (84,4)	>0,05	0,96 [0,90; 1,04]	-	
	[126]	114*/ 148 (76,9)	103*/ 144 (71,2)	>0,05	1,08 [0,94; 1,24]	-	
	[127][129]	13/ 62 (21,0)	25/ 60 (41,7)	<0,05	0,50 [0,28; 0,87]	NNT= 5 [3; 24]	
	[132]	131*/ 229 (57,2)	130*/ 221 (58,8)	>0,05	0,97 [0,83; 1,14]	-	
	Meta-analiza [97][99]; [100][104]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]						
Suma	1 783/ 2 710 (65,8)	1 127/ 1 859 (60,6)	0,18	0,97 [0,93; 1,01]	-		

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy analizowanymi grupami (grupą otrzymującą szczepionkę PCV13 i grupą otrzymującą szczepionkę PCV7) w zakresie częstości występowania drażliwości po 1. dawce szczepionki ( $p=0,80$ ; *Cochran Q*=16,40;  $df=10$ ;  $p=0,09$ ), po 2. dawce szczepionki ( $p=0,83$ ; *Cochran Q*=10,45;  $df=10$ ;  $p=0,40$ ) oraz po 3. dawce szczepionki ( $p=0,18$ ; *Cochran Q*=9,40;  $df=10$ ;  $p=0,49$ ).

### **Ciężkie działania niepożądane**

Do analizy profilu bezpieczeństwa włączono wyniki z dziecięciu randomizowanych badań klinicznych [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132] opisanych w referencjach [99]; [104]; [108]; [112]; [115]; [119], [120]; [122], [123]; [126]; [129]; [132].

Ciężkie działania niepożądane raportowano w fazie aktywnej badań (okres przyjmowania szczepień pierwotnych). W badaniach [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [118]-[120] i [137] okres obserwacji wyniósł 3 miesiące, a w badaniach [97]-[99], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129],

10.1. Szczepionka PCV13 w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

10.2. Szczepionka PCV13 w bezpośrednim porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

[130]-[132] okres obserwacji wyniósł 5 miesięcy.

**Tabela 84. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; okres obserwacji – 3-5 miesięcy.**

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT/NNH [CI 95%]	
Ciężkie działania niepożądane	[99]	9/ 120 (7,50)	9/ 126 (7,14)	>0,05	1,05 [0,44; 2,49]	-	
	[104]	12/ 300 (4,00)	10/ 303 (3,30)	>0,05	1,21 [0,54; 2,70]	-	
	[108]	17/ 332 (5,12)	16/ 331 (4,83)	>0,05	1,06 [0,55; 2,04]	-	
	[112]	6/ 218 (2,75)	8/ 226 (3,54)	>0,05	0,78 [0,29; 2,11]	-	
	[115]	4/ 83 (4,82)	4/ 84 (4,76)	>0,05	1,01 [0,29; 3,59]	-	
	[122][123]	8/ 353 (2,27)	6/ 353 (1,70)	>0,05	1,33 [0,49; 3,65]	-	
	[119][120]	53/ 1 452 (3,65)	15/ 244 (6,15)	>0,05	0,59 [0,34; 1,03]	-	
	[126]	10/ 163 (6,13)	10/ 162 (6,17)	>0,05	0,99 [0,44; 2,27]	-	
	[129]	8/ 88 (9,09)	9/ 89 (10,11)	>0,05	0,90 [0,37; 2,16]	-	
	[132]	16/ 314 (5,10)	16/ 300 (5,33)	>0,05	0,96 [0,49; 1,85]	-	
	<b>Meta-analiza [99]; [104]; [108]; [112]; [115]; [119][120]; [122][123]; [126]; [129]; [132]</b>						
	Suma		143/ 3 423 (4,2)	103/ 2 218 (4,6)	0,56	1,34 [0,91; 1,98]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy analizowanymi grupami (grupą otrzymującą szczepionkę PCV13 i grupą otrzymującą szczepionkę PCV7) w zakresie częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ( $p=0,56$ ; *Cochran Q=3,72*;  $df=9$ ;  $p=0,93$ ) po 3 dawkach szczepionki.

## 10.2. Szczepionka PCV13 w bezpośrednim porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Analizowano dwie szczepionki przeciwko pneumokokom:

- PCV13 - szczepionka 13-walentna, skoniugowana,
- PCV7 - szczepionka 7-walentna, skoniugowana (szczepionka referencyjna).

Do analizy schematu szczepień przeciwko pneumokokom wykonywanego w czterech dawkach (trzy dawki w ramach szczepienia pierwotnego do 6. miesiąca życia oraz jedna dawka uzupełniająca w wieku 12-18 miesięcy życia) włączono wyniki jedenastu randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w publikacjach [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132]. Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji (technologii wnioskowanej i opcjonalnej) oraz kryteriami włączenia i wykluczenia z badania znajduje się w Aneksie do Analizy klinicznej. Natomiast, zwięzłe omówienie analizowanych, referencyjnych badań klinicznych z uwzględnieniem populacji, schematu leczenia, podawanych szczepionek oraz punktów końcowych

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

znajduje się w rozdziale 16.4. (Aneks do niniejszego załącznika do Analizy klinicznej).

W analizie wzięto pod uwagę następujące parametry kliniczne:

- odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne (to znaczy  $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki mierzone w teście ELISA;
- odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną (określającą siłę opłaszczania antygeny przez przeciwciała) w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki mierzoną w teście OPA;
- profil bezpieczeństwa analizowanej immunoprofilaktyki (ryzyko wystąpienia: ciężkich działań niepożądanych, bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, gorączki  $\geq 38^\circ\text{C}$ , ospałości, utraty apetytu lub drażliwości) po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki.

Ze względu na podobne metody przeprowadzenia badań, podobną populację oraz te same analizowane parametry kliniczne, możliwe było przeprowadzenie meta-analizy wyników jedenastu randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w publikacjach [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132]. Charakterystykę i porównanie badań przydatnych do porównania umieszczono w rozdziale 16.4. Meta-analizy dotyczyły:

- odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki mierzone w teście ELISA [99]; [115]; [122], [123]; [126]; [129]; [137],
- odsetka dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał skierowanych przeciw poszczególnym antygenom po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki mierzoną w teście OPA [99]; [106], [108],
- profilu bezpieczeństwa dla danych z badań [99]; [100]; [105], [108]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [119], [120]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], dotyczących ryzyka wystąpienia po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki: bólu, zaczerwienienia lub obrzęku w miejscu iniekcji, gorączki  $\geq 38^\circ\text{C}$ , ospałości, utraty apetytu lub drażliwości,
- profilu bezpieczeństwa dla danych z badań [99]; [104]; [108]; [112]; [115]; [119], [120]; [122], [123]; [126]; [129]; [132], dotyczących ryzyka wystąpienia po 4. dawce (uzupełniającej) szczepionki ciężkich działań niepożądanych.

W analizie nie uwzględniono wyników, w przypadku których podano jedynie zakres liczby zaszczepionych dzieci, ponieważ nie można było przeprowadzić obliczeń statystycznych.

10.2. Szczepionka PCV13 w bezpośrednim porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

---

W badaniu [118]-[120] i [137] podano wyniki jedynie dla serotypów wspólnych dla szczepionek PCV13 i PCV7, czyli serotypów: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.

**10.2.1. Immunogenność szczepionki PCV13 w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w 2. roku życia**

**Minimalne stężenie ochronne  $\geq 0,35$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  przeciwciał**

Do analizy surogatu włączono wyniki z sześciu randomizowanych badań klinicznych [97]-[99], [113]-[115], [118]-[119] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129] opisanych w referencjach [99]; [115]; [122], [123]; [126]; [129]; [137].

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**Tabela 85. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.).**

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PCV13 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
Anty-1	[99]	78/ 78 (100)	2/ 91 (2,2)	<0,05	36,57 [12,96; 164,31]	NNT=2 [2; 2]
	[115]	79/ 79 (100)	4/ 84 (5,0)	<0,05	18,77 [8,56; 53,23]	NNT=2 [2; 2]
	[122][123]	190/ 193 (98,4)	6/ 196 (3,1)	<0,05	32,16 [15,10; 69,81]	NNT=2 [2; 2]
	[126]	152/ 152 (100)	4/ 152 (2,7)	<0,05	33,89 [15,17; 96,96]	NNT=2 [2; 2]
	[129]	91/ 91 (100)	1/ 89 (1,3)	<0,05	59,67 [16,32; 500,75]	NNT=2 [2; 2]
	Meta-analiza [99]; [115]; [122][123]; [126]; [129]					
	Suma	590/ 593 (99,5)	14/ 612 (2,3)	<0,0001	32,22 [20,68; 50,21]	NNT=2 [2; 2]
Anty-4	[99]	76/ 78 (97,4)	93/94 (98,9)	>0,05	0,98 [0,92; 1,04]	-
	[115]	78/ 79 (98,7)	84/ 84 (100)	>0,05	0,99 [0,94; 1,04]	-
	[122][123]	193/ 193 (100)	196/ 196 (100)	>0,05	1,00 [0,98; 1,02]^	-
	[126]	152/ 152 (100)	152/ 152 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,03]^	-
	[129]	91/ 91 (100)	89/ 89 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]^	-
	[137]	1 055/ 1 061 (99,4)	172/ 173 (99,4)	>0,05	1,00 [0,99; 1,03]	-
Meta-analiza [99]; [115]; [122][123]; [126]; [129]; [137]						
	Suma	1 645/ 1 654 (99,5)	786/ 788 (99,7)	0,49	1,00 [0,99; 1,005]	-
Anty-5	[99]	78/ 78 (100)	55/ 78 (70,5)	<0,05	1,41 [1,25; 1,67]	NNT=4 [3; 5]
	[115]	79/ 79 (100)	76/ 84 (90,4)	<0,05	1,10 [1,03; 1,21]	NNT=11 [6; 22]
	[122][123]	195/ 195 (100)	146/ 196 (74,3)	<0,05	1,34 [1,24; 1,47]	NNT=4 [4; 6]
	[126]	152/ 152 (100)	110/ 152 (72,1)	<0,05	1,38 [1,26; 1,54]	NNT=4 [3; 5]
	[129]	91/ 91 (100)	82/ 89 (92,4)	<0,05	1,08 [1,02; 1,18]	NNT=13 [7; 28]
Meta-analiza [99]; [115]; [122][123]; [126]; [129]						
	Suma	595/ 595 (100)	469/ 599 (78,3)	0,0007	1,25 [1,10; 1,42]	NNT=5 [4; 6]
Anty-6B	[99]	78/ 78 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [0,95; 1,04]^	-
	[115]	79/ 79 (100)	84/ 84 (100)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]^	-
	[122][123]	192/ 192 (100)	194/ 195 (99,5)	>0,05	1,01 [0,98; 1,03]	-
	[126]	148/ 152 (97,4)	150/ 152 (98,7)	>0,05	0,99 [0,95; 1,02]	-
	[129]	91/ 91 (100)	89/ 89 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]^	-
	[137]	1 066/ 1 066 (100)	173/ 173 (100)	>0,05	1,00 [0,997; 1,02]^	-
Meta-analiza [99]; [115]; [122][123]; [126]; [129]; [137]						

10.2. Szczepionka PCV13 w bezpośrednim porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PCV13 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT/NNH [CI 95%]*
	Suma	1 654/ 1 658 (99,8)	783 / 786 (99,6)	0,79	1,00 [0,99; 1,01]	-
Anty-7F	[99]	78/ 78 (100)	5/ 85 (5,9)	<0,05	15,54 [7,62; 39,15]	NNT=2 [2; 2]
	[115]	79/ 79 (100)	5/ 84 (6,3)	<0,05	15,36 [7,53; 38,69]	NNT=2 [2; 2]
	[122][123]	191/ 193 (99,0)	19/ 196 (9,8)	<0,05	10,21 [6,76; 15,73]	NNT=2 [2; 2]
	[126]	152/ 152 (100)	6/ 152 (4,2)	<0,05	23,46 [11,95; 54,72]	NNT=2 [2; 2]
	[129]	91/ 91 (100)	21/ 89 (23,6)	<0,05	4,16 [2,98; 6,22]	NNT=2 [2; 2]
	Meta-analiza [99]; [115]; [122][123]; [126]; [129]					
	Suma	591/ 593 (99,7)	56/ 606 (9,2)	<0,0001	11,35 [5,60; 23,03]	NNT=2 [2; 2]
Anty-9V	[99]	77/ 78 (98,7)	94/ 94 (100)	>0,05	0,99 [0,94; 1,04]	-
	[115]	78/ 79 (98,7)	84/ 84 (100)	>0,05	0,99 [0,94; 1,04]	-
	[122][123]	184/ 193 (95,5)	187/ 196 (95,5)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]	-
	[126]	152/ 152 (100)	152/ 152 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,03]^	-
	[129]	91/ 91 (100)	89/ 89 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]^	-
	[137]	1 062/ 1 067 (99,5)	171/ 172 (99,4)	>0,05	1,00 [0,99; 1,03]	-
Meta-analiza [99]; [115]; [122][123]; [126]; [129]; [137]						
	Suma	1 644/ 1 660 (99,0)	777/ 787 (98,7)	0,70	1,00 [0,99; 1,01]	-
Anty-14	[99]	78/ 78 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [0,95; 1,04]^	-
	[115]	79/ 79 (100)	84/ 84 (100)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]^	-
	[122][123]	184/ 193 (95,5)	187/ 196 (95,5)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]	-
	[126]	152/ 152 (100)	142/ 152 (93,3)	<0,05	1,07 [1,03; 1,13]	NNH=16 [9; 28]
	[129]	90/ 91 (98,7)	89/ 89 (100)	>0,05	0,99 [0,95; 1,04]	-
	[137]	1 067/ 1 068 (99,9)	173/ 173 (100)	>0,05	1,00 [0,997; 1,03]	-
Meta-analiza [99]; [115]; [122][123]; [126]; [129]; [137]						
	Suma	1 650/ 1 661 (99,3)	768/ 787 (97,6)	0,12	1,00 [0,99; 1,02]	-
Anty-18C	[99]	78/ 78 (100)	94/ 94 (100)	>0,05	1,00 [0,95; 1,04]^	-
	[115]	79/ 79 (100)	84/ 84 (100)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]^	-
	[122][123]	192/ 193 (99,5)	194/ 196 (99,0)	>0,05	1,01 [0,98; 1,03]	-
	[126]	142/ 152 (93,3)	152/ 152 (100)	<0,05	0,93 [0,89; 0,97]	NNH=16 [9; 28]
	[129]	91/ 91 (100)	89/ 89 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]^	-
	[137]	1 046/ 1 057 (99,0)	172/ 173 (99,4)	>0,05	1,00 [0,99; 1,02]	-
Meta-analiza [99]; [115]; [122][123]; [126]; [129]; [137]						

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PCV13 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNH/NNH [CI 95%]*	
	Suma	1 628/ 1 650 (98,7)	785/ 788 (99,6)	0,51	1,00 [0,98; 1,01]	-	
Anty-19F	[99]	78/ 78 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [0,95; 1,04]^	-	
	[115]	78/ 79 (98,7)	84/ 84 (100)	>0,05	0,99 [0,94; 1,04]	-	
	[122][123]	189/ 193 (97,9)	192/ 196 (98,0)	>0,05	1,00 [0,97; 1,03]	-	
	[126]	142/ 152 (93,3)	150/ 152 (98,7)	<0,05	0,95 [0,89; 0,99]	NNH=19 [10; 97]	
	[129]	91/ 91 (100)	89/ 89 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]^	-	
	[137]	1 045/ 1 057 (98,9)	170/ 173 (98,3)	>0,05	1,01 [0,99; 1,04]	-	
	Meta-analiza [99]; [115]; [122][123]; [126]; [129]; [137]						
	Suma	1 623/ 1 650 (98,4)	778/ 787 (98,9)	0,59	1,00 [0,99; 1,01]	-	
Anty-23F	[99]	78/ 78 (100)	91/ 93 (97,8)	>0,05	1,02 [0,96; 1,08]	-	
	[115]	79/ 79 (100)	84/ 84 (100)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]^	-	
	[122][123]	190/ 193 (98,4)	195/ 196 (99,5)	>0,05	0,99 [0,96; 1,01]	-	
	[126]	150/ 152 (98,7)	151/ 152 (99,3)	>0,05	0,99 [0,96; 1,03]	-	
	[129]	91/ 91 (100)	89/ 89 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]^	-	
	[137]	1 044/ 1 055 (99,0)	172/ 173 (99,4)	>0,05	1,00 [0,99; 1,02]	-	
	Meta-analiza [99]; [115]; [122][123]; [126]; [129]; [137]						
	Suma	1 632/ 1 648 (99,0)	782/ 787 (99,4)	0,50	1,00 [0,99; 1,01]	-	

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczono metodą korekty pól zerowych.

Przeprowadzona meta-analiza wykazała, że **szczepionka PCV13 stosowana w grupie badanej była istotnie statystycznie bardziej immunogenna, w porównaniu do szczepionki PCV7 stosowanej w grupie kontrolnej**, w zakresie odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał:

- anty-1 ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=2,02$ ;  $df=4$ ;  $p=0,73$ ),
- anty-5 ( $p=0,0007$ ; *Cochran*  $Q=45,43$ ;  $df=4$ ;  $p < 0,0001$ ),
- anty-7F ( $p < 0,0001$ ; *Cochran*  $Q=29,92$ ;  $df=4$ ;  $p < 0,0001$ ),

w ciągu 1 miesiąca od podania 3. dawki szczepionki. **Jest to konsekwencją braku antygenów serotypów 1., 5., 7F. w szczepionce PCV7.** Obliczono, że zastosowanie szczepionki PCV13, zamiast szczepionki PCV7, w grupie:

- 2 dzieci pozwoli osiągnąć u 1 z nich minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 1. i 7F.,
- 5 dzieci pozwoli osiągnąć u 1 z nich minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.,

w okresie 1 miesiąca obserwacji od podania 4. dawki szczepionki.

Przeprowadzona meta-analiza **nie wykazała istotnej statystycznie różnicy** w immunogenności szczepionek PCV13 i PCV7, mierzonej w oparciu o odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne pozostałych analizowanych przeciwciał:

- anty-4 ( $p=0,49$ ; *Cochran*  $Q=3,19$ ;  $df=5$ ;  $p=0,67$ ),
- anty-6B ( $p=0,79$ ; *Cochran*  $Q=2,01$ ;  $df=5$ ;  $p=0,85$ ),
- anty-9V ( $p=0,70$ ; *Cochran*  $Q=1,98$ ;  $df=5$ ;  $p=0,85$ ),
- anty-14 ( $p=0,12$ ; *Cochran*  $Q=21,05$ ;  $df=5$ ;  $p=0,0008$ ),
- anty-18C ( $p=0,51$ ; *Cochran*  $Q=25,87$ ;  $df=5$ ;  $p < 0,0001$ ),
- anty-19F ( $p=0,59$ ; *Cochran*  $Q=1129$ ;  $df=5$ ;  $p=0,05$ ),
- anty-23F ( $p=0,50$ ; *Cochran*  $Q=2,84$ ;  $df=5$ ;  $p=0,72$ ),

w ciągu 1 miesiąca od podania 4. dawki szczepionki.

#### **Aktywność opsonofagocytarna w mianie $\geq 8$ przeciwciał**

Do analizy włączono wyniki jednego randomizowanego badania klinicznego [105]-[109], opisane w referencjach [106], [108].



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**– liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie  $\geq 8$  (przeciwciał antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. ).**

Analizowane miano przeciwciała	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RB [95% CI]*	NNT [CI 95%]*
Opsono-1	[106][108]	88/ 89 (98,9)	11/ 92 (12,0)	<0,05	8,27 [4,90; 14,53]	2 [2; 2]
Opsono-4		87/ 88 (98,9)	91/ 92 (98,9)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]	-
Opsono-5		90/ 91 (98,9)	5/ 96 (5,2)	<0,05	18,99 [8,51; 44,07]	2 [2; 2]
Opsono-6B		91/ 92 (98,9)	95/ 95 (100)	>0,05	0,99 [0,95; 1,04]	-
Opsono-7F		91/ 91 (100)	74/ 92 (80,4)	<0,05	1,24 [1,14; 1,40]	6 [4; 8]
Opsono-9V		89/ 90 (98,9)	94/ 94 (100)	>0,05	0,99 [0,94; 1,04]	-
Opsono-14		92/ 92 (100)	96/ 96 (100)	>0,05	1,00 [0,96; 1,04]^	-
Opsono-18C		90/ 91 (98,9)	96/ 96 (100)	>0,05	0,99 [0,94; 1,04]	-
Opsono-19F		89/ 92 (96,7)	91/ 96 (94,8)	>0,05	1,02 [0,95; 1,10]	-
Opsono-23F		89/ 90 (98,9)	92/ 92 (100)	>0,05	0,99 [0,94; 1,04]	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczone metodą korekty pól zerowych.

W badaniu [105]-[109] **wykazano, że szczepionka PCV13 istotnie statystycznie zwiększyła odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 5. i 7F., w porównaniu do szczepionki PCV7, po 4. dawce ( $p < 0,05$ ). Wynika to z nieobecności antygenów serotypów 1., 5., 7F. w szczepionce PCV7.** Przeprowadzone obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PCV13, zamiast szczepionki PCV7, w grupie:

- 2 dzieci pozwoli osiągnąć 1 z nich aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 1. i 5.,
- 6 dzieci pozwoli osiągnąć 1 z nich aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.,

w okresie 1 miesiąca obserwacji od podania 4. dawki szczepionki.

**Nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy** w immunogenności szczepionki PCV13 stosowanej w grupie badanej i szczepionki PCV7 stosowanej w grupie kontrolnej, mierzonej na podstawie odsetka dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  pozostałych analizowanych przeciwciał, skierowanych przeciw wspólnym serotypom pneumokoków: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. ( $p > 0,05$ ).

**Odpowiedź odpornościowa w odniesieniu do serotypów 6A. i 19A. w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca i dawka uzupełniająca w 2. roku życia szczepionką PCV13 w porównaniu do szczepionki PCV7**

W tabelach poniżej przedstawiono z jaką częstością dzieci osiągały minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ ) oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał anty-6A oraz anty-19A po podaniu szczepionek PCV13 lub PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawka uzupełniająca w 2. roku życia.

Do analizy surogatu włączono wyniki z pięciu randomizowanych badań klinicznych [97]-[99], [113]-[115], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129] opisanych w referencjach [99]; [115]; [122], [123]; [126]; [129].

**Tabela 87. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. i 19A.).**

Analizowane przeciwciało	Badanie	Grupa badana PCV13 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [CI 95%]*	NNT [CI 95%]*	
Anty-6A	[99]	78/ 78 (100)	81/ 92 (88,0)	<0,05	1,13 [1,05; 1,25]	9 [5; 15]	
	[115]	79/ 79 (100)	84/ 84 (100)	>0,05	1,00 [0,95; 1,05]^	-	
	[122][123]	193/ 193 (100)	182/ 196 (92,8)	<0,05	1,08 [1,04; 1,13]	14 [9; 24]	
	[126]	152/ 152 (100)	140/ 152 (92,1)	<0,05	1,09 [1,04; 1,15]	13 [8; 22]	
	[129]	90/ 91 (98,8)	89/ 89 (100)	>0,05	0,99 [0,95; 1,04]	-	
	Meta-analiza [99]; [115]; [122][123]; [126]; [129]						
	Suma	592/ 593 (99,8)	576/ 613 (94,0)	0,24	1,05 [0,97; 1,15]	-	
Anty-19A	[99]	78/ 78 (100)	93/ 93 (100)	>0,05	1,00 [0,95; 1,04]^	-	
	[115]	79/ 79 (100)	83/ 84 (98,8)	>0,05	1,01 [0,95; 1,06]	-	
	[122][123]	193/ 193 (100)	193/ 196 (98,5)	>0,05	1,02 [0,99; 1,04]	-	
	[126]	152/ 152 (100)	152/ 152 (100)	>0,05	1,00 [0,97; 1,03]^	-	
	[129]	91/ 91 (100)	88/ 89 (98,8)	>0,05	1,01 [0,96; 1,06]	-	
	Meta-analiza [99]; [115]; [122][123]; [126]; [129]						
	Suma	593/ 593 (100)	609/ 614 (99,2)	0,41	1,00 [0,99; 1,02]	-	

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ obliczone metodą korekty zerowej.

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Przeprowadzona meta-analiza **nie wykazała istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy grupą badaną otrzymującą szczepionkę PCV13 i grupą kontrolną otrzymującą szczepionkę PCV7 w odniesieniu do ich immunogenności, mierzonej w oparciu o odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. ( $p=0,24$ ; *Cochran Q*=142,96;  $df=4$ ;  $p<0,0001$ ) i 19A. ( $p=0,41$ ; *Cochran Q*=10,83;  $df=4$ ;  $p=0,03$ ).

Do analizy surogatu włączono wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych [97]-[99] i [105]-[109], opisanych w referencjach [99]; [106], [108].

**Tabela 88. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie  $\geq 8$  (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. i 19A.).**

Analizowane miano przeciwciała	Badanie	Grupa badana PCV13 [n*/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n*/N (%)]	Wartość p*	RB [95% CI]*	NNT [CI 95%]*
Opsono-6A	[99]	73/ 73 (100)	63/ 70 (90,0)	<0,05	1,11 [1,03; 1,23]	10 [6; 22]
	[106][108]	91/ 92 (98,9)	91/ 96 (94,8)	>0,05	1,04 [0,99; 1,12]	-
	Meta-analiza [99]; [106][108]					
	Suma	164/ 165 (99,4)	154/ 166 (92,8)	0,005	1,07 [1,02; 1,13]	16 [9; 35]
Opsono -19A	[99]	71/ 71 (100)	37/ 72 (51,4)	<0,05	1,93 [1,58; 2,48]	3 [2; 3]
	[106][108]	89/ 91 (97,8)	50/ 94 (53,2)	<0,05	1,84 [1,55; 2,27]	3 [2; 3]
	Meta-analiza [99]; [106][108]					
	Suma	160/ 162 (98,8)	87/ 166 (52,4)	<0,0001	1,88 [1,62; 2,18]	3 [2; 3]

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Meta-analiza wykazała, że **stosowanie szczepionki PCV13 w grupie badanej istotnie statystycznie zwiększyło odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.** ( $p=0,005$ ; *Cochran Q*=1,76;  $df=1$ ;  $p=0,18$ ) i **19A.** ( $p<0,0001$ ; *Cochran Q*=0,11;  $df=1$ ;  $p=0,74$ ) w porównaniu do szczepionki PCV7 podawanej w grupie kontrolnej ( $p<0,05$ ). Wynika to z braku antygeny pneumokokowego serotypu 6A. i 19A. w szczepionce PCV7.

Obliczenia wykazały, że zastosowanie szczepionki PCV13, zamiast szczepionki PCV7, u 1 dziecka spośród:

- 16 dzieci umożliwia osiągnięcie aktywności opsonofagocytarnej w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.,
- 3 dzieci umożliwia osiągnięcie aktywności opsonofagocytarnej w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.,

w okresie 1 miesiąca obserwacji po podaniu 4. dawki.

### 10.2.2. Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w porównaniu do szczepionki PCV7

Do analizy profilu bezpieczeństwa włączono wyniki jedenastu randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w publikacjach [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132] opisanych w referencjach [99]; [100]; [105], [108]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [119], [120]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132].

Okres obserwacji po 4. dawce szczepionki wyniósł 4 dni [100]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [99].

**Tabela 89. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, drażliwość, gorączka  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , utrata apetytu; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce szczepionki.**

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT [CI 95%]*
Bolesność w miejscu iniekcji 4. dawka	[99]	19*/ 85 (22,4)	30*/ 101 (29,7)	>0,05	0,75 [0,46; 1,22]	-
	[100]	110/ 206 (53,4)	96/ 185 (51,9)	>0,05	1,03 [0,85; 1,24]	-
	[105][108]	121/ 149 (81,2)	124/ 147 (84,4)	>0,05	0,96 [0,86; 1,07]	-
	[110][112]	47/ 164 (28,7)	46/ 172 (26,7)	>0,05	1,07 [0,76; 1,51]	-
	[113][115]	7/ 64 (10,9)	17/ 75 (22,7)	>0,05	0,48 [0,22; 1,05]	-
	[117]	95/ 189 (50,3)	43/ 96 (44,8)	>0,05	1,12 [0,87; 1,48]	-
	[122][123]	52/ 174 (29,9)	54/ 176 (30,7)	>0,05	0,97 [0,71; 1,34]	-
	[119][120]	473/ 826 (57,3)	83/ 131 (63,4)	>0,05	0,90 [0,79; 1,06]	-
	[126]	82*/ 128 (64,3)	68*/ 128 (53,2)	>0,05	1,21 [0,98; 1,49]	-
	[127][129]	19/ 56 (33,9)	14/ 54 (25,9)	>0,05	1,31 [0,74; 2,34]	-
	[132]	124*/ 193 (64,2)	110*/ 170 (64,7)	>0,05	0,99 [0,85; 1,16]	-
	<b>Meta-analiza [99]; [100]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]</b>					
Suma		1 149/ 2 234 (51,4)	685/ 1 435 (47,7)	0,88	0,99 [0,93; 1,06]	-
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji 4. dawka	[99]	21*/ 85 (24,7)	19*/ 100 (19,0)	>0,05	1,30 [0,75; 2,24]	-
	[100]	93/ 196 (47,4)	103/ 184 (56,0)	>0,05	0,85 [0,70; 1,03]	-
	[105][108]	56/ 103 (54,4)	57/ 87 (65,5)	>0,05	0,83 [0,65; 1,05]	-
	[110][112]	51/ 170 (30,0)	39/ 169 (23,1)	>0,05	1,30 [0,91; 1,86]	-
	[113][115]	10/ 65 (15,4)	9/ 70 (12,9)	>0,05	1,20 [0,53; 2,70]	-
	[117]	125/ 187 (66,8)	64/ 106 (60,4)	>0,05	1,11 [0,93; 1,35]	-
	[122][123]	26/ 174 (14,9)	25/ 176 (14,2)	>0,05	1,05 [0,64; 1,74]	-

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych. Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT [CI 95%]*	
	[119][120]	319/ 749 (42,6)	64/ 121 (52,9)	<0,05	0,81 [0,68; 0,98]	10 [6; 133]	
	[126]	17*/ 128 (13,3)	11*/ 128 (8,7)	>0,05	1,55 [0,77; 3,13]	-	
	[127][129]	15/ 52 (28,8)	12/ 54 (22,2)	>0,05	1,30 [0,68; 2,49]	-	
	[132]	65*/ 159 (40,9)	60*/ 146 (41,1)	>0,05	0,99 [0,76; 1,30]	-	
	<b>Meta-analiza [99]; [100]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]</b>						
	Suma	798/ 2 068 (38,6)	463/ 1 341 (34,5)	0,67	0,98 [0,90; 1,07]	-	
Obrzęk w miejscu iniekcji 4. dawka	[99]	16*/ 85 (18,8)	17*/ 100 (17,0)	>0,05	1,11 [0,60; 2,03]	-	
	[100]	70/ 190 (36,8)	77/ 176 (43,8)	>0,05	0,84 [0,65; 1,08]	-	
	[105][108]	40/ 91 (44,0)	37/ 73 (50,7)	>0,05	0,87 [0,63; 1,20]	-	
	[110][112]	45/ 169 (26,6)	31/ 168 (18,5)	>0,05	1,44 [0,97; 2,16]	-	
	[113][115]	5/ 63 (7,9)	4/ 70 (5,7)	>0,05	1,39 [0,42; 4,61]	-	
	[117]	99/ 185 (53,5)	57/ 99 (57,6)	>0,05	0,93 [0,75; 1,16]	-	
	[122][123]	34/ 173 (19,7)	31/ 176 (17,6)	>0,05	1,12 [0,72; 1,73]	-	
	[119][120]	220/ 698 (31,5)	48/ 110 (43,6)	<0,05	0,72 [0,58; 0,93]	9 [5; 40]	
	[126]	15*/ 128 (11,5)	13*/ 128 (10,5)	>0,05	1,15 [0,58; 2,30]	-	
	[127][129]	11/ 49 (22,4)	10/ 53 (18,9)	>0,05	1,19 [0,56; 2,52]	-	
	[132]	51*/ 153 (33,3)	43*/ 140 (30,7)	>0,05	1,09 [0,78; 1,52]	-	
	<b>Meta-analiza [99]; [100]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]</b>						
Suma	606/ 1 984 (30,5)	368/ 1 293 (28,5)	0,42	0,96 [0,86; 1,07]	-		
Drażliwość 4. dawka	[99]	33*/ 85 (38,8)	48*/ 101 (47,5)	>0,05	0,82 [0,58; 1,14]	-	
	[100]	118/ 213 (55,4)	122/ 200 (61,0)	>0,05	0,91 [0,77; 1,07]	-	
	[105][108]	183/ 199 (92,0)	163/ 175 (93,1)	>0,05	0,99 [0,93; 1,05]	-	
	[110][112]	71/ 171 (41,5)	96/ 179 (53,6)	<0,05	0,77 [0,62; 0,97]	9 [5; 62]	
	[113][115]	18/ 65 (27,7)	20/ 74 (27,0)	>0,05	1,02 [0,60; 1,75]	-	
	[117]	90/ 178 (50,6)	46/ 99 (46,5)	>0,05	1,09 [0,85; 1,42]	-	
	[122][123]	67/ 174 (38,5)	64/ 183 (35,0)	>0,05	1,10 [0,84; 1,45]	-	
	[119][120]	771/ 943 (81,8)	128/ 160 (80,0)	>0,05	1,02 [0,95; 1,12]	-	
	[126]	91*/ 136 (67,2)	92*/ 133 (68,8)	>0,05	0,97 [0,82; 1,14]	-	
	[127][129]	18/ 59 (30,5)	21/ 56 (37,5)	>0,05	0,81 [0,49; 1,35]	-	
	[132]	113*/ 183 (61,7)	105*/ 170 (61,8)	>0,05	1,00 [0,85; 1,18]	-	
	<b>Meta-analiza [99]; [100]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]</b>						
Suma	1 573/ 2 406 (65,4)	905/ 1 530 (59,2)	0,21	0,97 [0,92; 1,02]	-		
Ospałość 4. dawka	[99]	24*/ 86 (27,9)	44*/ 101 (43,6)	<0,05	0,64 [0,42; 0,95]	7 [4; 56]	
	[100]	114/ 202 (56,4)	108/ 197 (54,8)	>0,05	1,03 [0,86; 1,23]	-	
	[105][108]	81/ 115 (70,4)	81/ 109 (74,3)	>0,05	0,95 [0,80; 1,12]	-	
	[110][112]	27/ 162 (16,7)	41/ 165 (24,8)	>0,05	0,67 [0,43; 1,03]	-	
	[113][115]	11/ 66 (16,7)	12/ 72 (16,7)	>0,05	1,00 [0,48; 2,08]	-	
	[117]	35/ 163 (21,5)	22/ 92 (23,9)	>0,05	0,90 [0,57; 1,44]	-	
	[122][123]	21/ 171 (12,3)	16/ 170 (9,4)	>0,05	1,30 [0,71; 2,39]	-	
	[119][120]	372/ 779 (47,8)	60/ 126 (47,6)	>0,05	1,00 [0,83; 1,24]	-	
	[126]	42*/ 136 (30,8)	32*/ 133 (24,1)	>0,05	1,28 [0,87; 1,90]	-	
	[127][129]	11/ 52 (21,2)	8/ 52 (15,4)	>0,05	1,38 [0,62; 3,10]	-	
	[132]	63*/ 160 (39,4)	51*/ 145 (35,2)	>0,05	1,12 [0,84; 1,50]	-	
	<b>Meta-analiza [99]; [100]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]</b>						
Suma	801/ 2 092 (38,3)	475/ 1 362 (34,9)	0,74	0,98 [0,90; 1,08]	-		
Gorączka ≥38°C	[99]	13*/ 78 (16,7)^	12*/ 94 (12,8)^	>0,05	1,31 [0,64; 2,66]	-	

10.2. Szczepionka PCV13 w bezpośrednim porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR [95% CI]*	NNT [CI 95%]*	
4. dawka	[100]	144/ 206 (69,9)^	138/ 200 (69,0)^	>0,05	1,01 [0,89; 1,15]	-	
	[105][108]	58/ 99 (58,6)^	45/ 76 (59,2)^	>0,05	0,99 [0,77; 1,28]	-	
	[110][112]	57/ 156 (36,5)^	62/ 169 (36,7)^	>0,05	1,00 [0,75; 1,32]	-	
	[113][115]	21/ 65 (32,3)^	18/ 70 (25,7)^	>0,05	1,26 [0,74; 2,13]	-	
	[117]	72/ 174 (41,4)^	43/ 99 (43,4)^	>0,05	0,95 [0,72; 1,28]	-	
	[122][123]	10/ 161 (6,2)^	10/ 154 (6,5)^	>0,05	0,96 [0,42; 2,18]	-	
	[119][120]	224/ 667 (33,6)^	37/ 107 (34,6)^	>0,05	0,96 [0,74; 1,29]	-	
	[126]	46*/ 136 (33,7)^	44*/ 133 (32,9)^	>0,05	1,02 [0,73; 1,43]	-	
	[127][129]	8/ 51 (15,7)^	10/ 51 (19,6)^	>0,05	0,80 [0,35; 1,82]	-	
	[132]	77*/ 162 (47,8)^	75*/ 145 (51,6)^	>0,05	0,92 [0,73; 1,15]	-	
	Meta-analiza [99]; [100]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]						
	Suma		730/ 1 955 (37,3)	494/ 1 298 (38,1)	0,88	0,99 [0,91; 1,08]	-
Utrata apetytu 4. dawka	[99]	19*/ 85 (22,4)	22*/ 101 (21,8)	>0,05	1,03 [0,60; 1,75]	-	
	[100]	89/ 204 (43,6)	89/ 192 (46,4)	>0,05	0,94 [0,76; 1,17]	-	
	[105][108]	76/ 116 (65,5)	81/ 110 (73,6)	>0,05	0,89 [0,74; 1,06]	-	
	[110][112]	52/ 163 (31,9)	73/ 178 (41,0)	>0,05	0,78 [0,58; 1,03]	-	
	[113][115]	18/ 65 (27,7)	23/ 75 (30,7)	>0,05	0,90 [0,54; 1,51]	-	
	[117]	49/ 167 (29,3)	33/ 96 934,4)	>0,05	0,85 [0,60; 1,23]	-	
	[122][123]	50/ 174 (28,7)	44/ 179 (24,6)	>0,05	1,17 [0,83; 1,65]	-	
	[119][120]	410/ 790 (51,9)	58/ 115 (50,4)	>0,05	1,03 [0,86; 1,27]	-	
	[126]	45*/ 136 (33,3)	52*/ 133 (39,0)	>0,05	0,85 [0,61; 1,16]	-	
	[127][129]	13/ 57 (22,8)	15/ 54 (27,8)	>0,05	0,82 [0,43; 1,55]	-	
	[132]	93*/ 174 (53,4)	70*/ 147 (47,6)	>0,05	1,12 [0,90; 1,40]	-	
	Meta-analiza [99]; [100]; [105][108]; [110][112]; [113][115]; [117]; [119][120]; [122][123]; [126]; [127][129]; [132]						
Suma		914/ 2 131 (4,9)	560/ 1 380 (40,6)	0,26	0,95 [0,88; 1,04]	-	

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ zsumowane wyniki dla poszczególnych zakresów wysokości gorączki.

W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona meta-analiza **nie wykazała istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy analizowanymi grupami (grupą badaną otrzymującą szczepionkę PCV13 i grupą kontrolną otrzymującą szczepionkę PCV7) w odniesieniu do częstości występowania:

- bólu w miejscu iniekcji (p=0,88; *Cochran Q*=11,62; df=10; p=0,31),
- zaczerwienienia w miejscu iniekcji (p=0,67; *Cochran Q*=15,95; df=10; p=0,10),
- obrzęku w miejscu iniekcji (p=0,42; *Cochran Q*=12,86; df=10; p=0,23),
- drażliwości (p=0,21; *Cochran Q*=9,81; df=10; p=0,46),
- ospałości (p=0,74; *Cochran Q*=11,87; df=10; p=0,29),
- gorączki (p=0,88; *Cochran Q*=2,24; df=10; p=0,99),
- utraty apetytu (p=0,26; *Cochran Q*=7,85; df=10; p=0,64),

po 4. dawce szczepionki.

### **Ciężkie działania niepożądane**

Do analizy profilu bezpieczeństwa włączono wyniki dziecięciu randomizowanych badań klinicznych uwzględnionych w publikacjach [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132] opisanych w referencjach [99];

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

[104]; [108]; [112]; [115]; [119], [120]; [122], [123]; [126]; [129]; [132].

**Tabela 90. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; okres obserwacji – 1 miesiąc po 4. dawce szczepionki.**

Działania niepożądane	Badanie	Grupa badana PCV13 [n/N (%)]	Grupa kontrolna PCV7 [n/N (%)]	Wartość p*	RR/ Peto OR [95% CI]*	NNT/NNH [CI 95%]
Ciężkie działania niepożądane	[99]	1/ 86 (1,16)	0/ 103 (0)	>0,05	Peto OR=9,00 [0,18; 461,07]	-
	[104]	3/ 300 (1,00)	4/ 303 (1,32)	>0,05	0,76 [0,19; 3,00]	-
	[108]	3/ 267 (1,12)	4/ 258 (1,55)	>0,05	0,72 [0,18; 2,87]	-
	[112]	1/ 218 (0,46)	0/ 226 (0)	>0,05	Peto OR=7,67 [0,15; 386,55]	-
	[115]	0/ 80 (0)	3/ 84 (3,57)	>0,05	Peto OR=0,14 [0,01; 1,35]	-
	[122][123]	4/ 198 (2,02)	1/ 200 (0,50)	>0,05	0,15 [0,00; 1,32]	-
	[119][120]	9/ 1 210 (0,74)	1/ 208 (0,48)	>0,05	4,04 [0,61; 26,76]	-
	[126]	2/ 155 (1,29)	3/ 156 (1,92)	>0,05	1,55 [0,26; 9,43]	-
	[129]	3/ 84 (3,57)	3/ 88 (3,41)	>0,05	0,67 [0,14; 3,32]	-
	[132]	3/ 291 (1,03)	1/ 284 (0,35)	>0,05	1,05 [0,25; 4,44]	-
	Meta-analiza [99]; [104]; [108]; [112]; [115]; [119][120]; [122][123]; [126]; [129]; [132]					
Suma	29/ 2 691 (1,1)	20/ 1 910 (1,0)	0,74	Peto OR=1,10 [0,61; 2,00]	-	

\* wartości obliczone przez autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, meta-analizę obliczano za pomocą Peto OR (w tabeli wyniki cząstkowe obliczono odpowiednio za pomocą RR – gdy określony punkt końcowy wystąpił w obu grupach lub Peto OR – gdy określony punkt końcowy wystąpił tylko w 1 grupie).

W zakresie profilu bezpieczeństwa przeprowadzona meta-analiza **nie wykazała istotnej statystycznie różnicy** pomiędzy analizowanymi grupami (grupą badaną otrzymującą szczepionkę PCV13 i grupą kontrolną otrzymującą szczepionkę PCV7) w odniesieniu do częstości występowania ciężkich działań niepożądanych ( $p=0,74$ ; *Cochran Q*=8,52;  $df=9$ ;  $p=0,48$ ) w okresie obserwacji 1 miesiąca.

### 10.3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PCV13 w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w populacji ogólnej

W tabeli poniżej znajduje się zestawienie wyników dotyczących immunogenności porównywanych szczepionek PCV7 i PCV13.

**Tabela 91. Wyniki porównania szczepionki PCV13 ze szczepionką PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 2. roku życia w zakresie immunogenności.**

Analizowane przeciwciała	Badanie	RB [CI 95%]	Istotność statystyczna wyniku
Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ mierzonych w teście ELISA, schemat szczepień pierwotnych 3+0			
1.	[97][99]; [100][104]; [105][106][108]; [113]; [122][123]; [124][126]; [127][129]; [120][137]	39,97 [8,66; 184,48]	IS na korzyść PCV13
4.		0,99 [0,98; 1,004]	NS
5.		2,46 [2,00; 3,02]	IS na korzyść PCV13
6B.		0,97 [0,93; 1,01]	NS
7F.		28,68 [21,40; 38,43]	IS na korzyść PCV13

10.3. Podsumowanie wyników analizy klinicznej stosowania szczepionki PCV13 w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w populacji ogólnej

Analizowane przeciwciała	Badanie	RB [CI 95%]	Istotność statystyczna wyniku	
9V.		0,98 [0,96; 1,004]	NS	
14.		1,00 [0,99; 1,01]	NS	
18C.		0,99 [0,98; 1,003]	NS	
19F.		1,00 [0,98; 1,01]	NS	
23F.		0,98 [0,96; 1,01]	NS	
6A.	[97][99]; [100][104]; [105][106][108]; [113][115]; [122][123]; [124][126]; [127][129]; [120]	2,08 [1,60; 2,70]	IS na korzyść PCV13	
19A.		1,08 [0,99; 1,17]	NS	
Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie $\geq 8$ mierzonych w teście OPA, schemat szczepień pierwotnych 3+0				
1.	[99]; [104]; [106][108]	13,64 [8,35; 22,28]	IS na korzyść PCV13	
4.		0,99 [0,97; 1,01]	NS	
5.		24,97 [12,91; 48,28]	IS na korzyść PCV13	
6B.		0,98 [0,95; 1,01]	NS	
7F.		1,46 [1,12; 1,90]	IS na korzyść PCV13	
9V.		1,00 [0,99; 1,02]	NS	
14.		1,00 [0,99; 1,01]	NS	
18C.		1,01 [0,98; 1,04]	NS	
19F.		1,01 [0,95; 1,06]	NS	
23F.		0,99 [0,96; 1,03]	NS	
6A.		[99]; [104]; [106][108]	1,42 [1,17; 1,71]	IS na korzyść PCV13
19A.			5,71 [4,20; 7,77]	IS na korzyść PCV13
Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ mierzonych w teście ELISA, schemat szczepień 3+1				
1.	[99]; [115]; [122][123]; [126]; [129]; [137]	32,22 [20,68; 50,21]	IS na korzyść PCV13	
4.		1,00 [0,99; 1,005]	NS	
5.		1,25 [1,10; 1,42]	IS na korzyść PCV13	
6B.		1,00 [0,99; 1,01]	NS	
7F.		11,35 [5,60; 23,03]	IS na korzyść PCV13	
9V.		1,00 [0,99; 1,01]	NS	
14.		1,00 [0,99; 1,02]	NS	
18C.		1,00 [0,98; 1,01]	NS	
19F.		1,00 [0,99; 1,01]	NS	
23F.		1,00 [0,99; 1,01]	NS	
6A.		[99]; [115]; [122][123]; [126]; [129]	1,05 [0,97; 1,15]	NS
19A.			1,00 [0,99; 1,02]	NS
Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie $\geq 8$ mierzonych w teście OPA, schemat szczepień 3+1				
1.	[106][108]	8,27 [4,90; 14,53]	IS na korzyść PCV13	
4.		1,00 [0,95; 1,05]	NS	
5.		18,99 [8,51; 44,07]	IS na korzyść PCV13	
6B.		0,99 [0,95; 1,04]	NS	
7F.		1,24 [1,14; 1,40]	IS na korzyść PCV13	
9V.		0,99 [0,94; 1,04]	NS	
14.		1,00 [0,96; 1,04]^	NS	
18C.		0,99 [0,94; 1,04]	NS	
19F.		1,02 [0,95; 1,10]	NS	
23F.		0,99 [0,94; 1,04]	NS	
6A.		[99]; [106][108]	1,07 [1,02; 1,13]	IS na korzyść PCV13
19A.			1,88 [1,62; 2,18]	IS na korzyść PCV13

NS – nieistotny statystycznie, IS – istotny statystycznie.

W bezpośrednim porównaniu szczepionki PCV13 ze szczepionką PCV7 w schemacie szczepień



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

pierwotnych 3+0 wykazano, że zastosowanie szczepionki PCV13, zamiast szczepionki PCV7, istotnie statystycznie zwiększyło odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 1., 5. i 7F., co wiąże się z nieobecnością w szczepionce PCV7 antygenów pneumokokowych o tych serotypach [97], [99]; [100], [104]; [105], [106], [108]; [113]; [122], [123]; [124], [126]; [127], [129]; [120], [137]. Pomędzy analizowanymi grupami (szczepionka PCV13 vs szczepionka PCV7) nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  pozostałych przeciwciał przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F. i 23F., w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 [97], [99]; [100], [104]; [105], [106], [108]; [113]; [122], [123]; [124], [126]; [127], [129]; [120], [137]. **Oznacza to, iż pojawiające się w organizmie po immunizacji szczepionką PCV13 przeciwciała są równie funkcjonalne, co przeciwciała generowane po immunizacji szczepionką PCV7, w schemacie szczepień pierwotnych 3+0.**

W bezpośrednim porównaniu szczepionki PCV13 ze szczepionką PCV7 w schemacie szczepień 3+1 wykazano, że zastosowanie szczepionki PCV13, zamiast szczepionki PCV7, istotnie statystycznie zwiększyło odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał: anty-1, anty-5 i anty-7F, co wiąże się z nieobecnością w szczepionce PCV7 antygenów pneumokokowych o tych serotypach [99]; [106], [108]; [115]; [122], [123]; [126]; [129]; [137]. Pomędzy grupą otrzymującą szczepionkę PCV13, a grupą otrzymującą szczepionkę PCV7, nie wykazano istotnych statystycznie różnic odnośnie do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) oraz aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  pozostałych przeciwciał przeciw serotypom: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F. oraz 23F., w schemacie szczepień 3+1 [99]; [106], [108]; [115]; [122], [123]; [126]; [129]; [137]. **Zatem, pojawiające się w organizmie po immunizacji szczepionką PCV13 przeciwciała są równie funkcjonalne, co przeciwciała generowane po immunizacji szczepionką PCV7, w pełnym, zalecanym przez schemacie szczepień 3+1.**

Przeprowadzona analiza wykazała istotnie statystycznie większą immunogenność szczepionki 13-walentnej (PCV13), w porównaniu do szczepionki 7-walentnej (PCV7), podawanych w schemacie 3 dawek szczepień pierwotnych do 6. miesiąca życia w odniesieniu do odsetka dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) i aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 6A. oraz w odniesieniu do odsetka dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciwko serotypowi 19A., co może wynikać z faktu, iż szczepionka PCV7, w odróżnieniu do PCV13, nie zawiera tych serotypów [97], [99]; [100], [104]; [105], [106], [108]; [113], [115]; [120]; [122], [123]; [124], [126]; [127], [129]. W schemacie 3 dawek szczepień pierwotnych do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 2. roku

szczepionka PCV13 okazała się istotnie statystycznie bardziej immunogenna, w porównaniu do szczepionki PCV7, w odniesieniu do odsetka dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał skierowanych przeciwko serotypom 6A. i 19A. [99]; [106], [108]; [115]; [122], [123]; [126]; [129], co również może wynikać z faktu, iż szczepionka PCV7, w odróżnieniu do PCV13, nie zawiera tego serotypu. Natomiast, porównywane szczepionki (PCV13 vs PCV7) są równie immunogenne w odniesieniu do odsetka dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne ( $\geq 0,35$   $\mu\text{g/mL}$ ) przeciwciał skierowanych przeciwko serotypom 6A. i 19A. [99]; [106], [108]; [115]; [122], [123]; [126]; [129]. **Zatem, obie szczepionki PCV13 i PCV7 okazały się porównywalnie immunogenne w zakresie indukcji produkcji przeciwciał skierowanych przeciw serotypom 6A. i 19A. Przeciwciała wytworzone po zastosowaniu szczepionki PCV7 są jednak mniej funkcjonalne od przeciwciał generowanych po immunizacji szczepionką PCV13 w pełnym schemacie szczepień 3+1.**

W zakresie analizy profilu bezpieczeństwa nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w schemacie szczepień 3+0 i 3+1 odnośnie do ryzyka wystąpienia takich działań niepożądanych jak: bolesność, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, utrata apetytu, gorączka  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  lub drażliwość po 1., 2., 3. oraz po 4. dawce szczepionki [97], [99]; [100], [104]; [105], [108]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [119], [120]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132]. **Zatem, szczepionki PCV13 i PCV7 są porównywalnie bezpieczne, a obserwowane działania niepożądane są typowe dla wielu szczepionek.** Między porównywanymi grupami nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po 3 dawkach szczepień pierwotnych oraz po 4. dawce uzupełniającej [99]; [104]; [108]; [112]; [115]; [119], [120]; [122], [123]; [126]; [129]; [132].

## **11. Badania o niższej wiarygodności**

### **11.1 Wstęp**

W trakcie przeszukiwania medycznych baz danych odnaleziono 2 badania obserwacyjne z zastosowaniem szczepionki 11-PhiD-CV [150]-[153], [154]-[155] oraz kontynuację randomizowanego badania klinicznego (włączonego do analizy [56]-[62]), w którym oceniano immunogenność i profil bezpieczeństwa szczepionki PhiD-CV stosowanej w schemacie 3+1 po upływie 1 roku i 2 lat od podania ostatniej dawki [161]-[163] oraz immunogenność i profil bezpieczeństwa dawki uzupełniającej szczepionki PhiD-CV podawanej równocześnie lub sekwencyjnie ze szczepionką MMR [164]-[166], jak i randomizowanego badania z zastosowaniem 3 dawek szczepionki PhiD-CV (włączonego do analizy [63]-[65]) i 1 dawki szczepionki PPV23 w ramach dawki uzupełniającej [167]-

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

[170].

Zidentyfikowano również 5 badań z zastosowaniem szczepionki PCV7 w populacji ogólnej: 1 badanie obserwacyjne prospektywne [156], 1 badanie opisowe – seria przypadków typu pretest/posttest [157], 2 badania obserwacyjne retrospektywne [158], [159], 1 badanie kliniczno-kontrolne [160].

Zestawienie badań o niższej wiarygodności (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania.

## **11.2. Podsumowanie wyników badań o niższej wiarygodności dotyczących szczepionki 11-PHiD-CV**

Badania obserwacyjne prowadzone z zastosowaniem prototypowej szczepionki 11-walentnej 11-PHiD-CV wykazały jej immunogenność i brak wpływu na immunogenność innych szczepionek (szczepionki przeciw tężcowi, błonicy i wirusowi grypy typu b (DTwP//PRP-T), szczepionki przeciw wirusowi wątroby typu B oraz szczepionki przeciw wirusowi polio). Ponadto, szczepionka 11-PHiD-CV jest bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci [150]-[153], [154]-[155].

**Podsumowując, szczepionka PHiD-CV jest immunogenna oraz dobrze tolerowana przez dzieci.**

## **11.3. Podsumowanie wyników badań o niższej wiarygodności dotyczących szczepionki PHiD-CV**

W badaniach [161]-[163] oceniano długoterminowe efekty szczepienia szczepionką PHiD-CV w schemacie 3+1. Po upływie 1 roku i 2 lat od ostatniego szczepienia ponownie przeanalizowano odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ ) i aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał. W badaniach wykazano, że wszystkie dzieci szczepione szczepionką PCV7 osiągnęły: zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał skierowanych przeciw serotypom: 4., 9V., 14., 18C., 23F. po 1 roku i aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał: anty-9V i anty-14 po 1 roku oraz anty-9V po 2 latach od ostatniego szczepienia. W przypadku szczepionki PHiD-CV wszystkie zaszczepione dzieci osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie  $\geq 8$  przeciwciał anty-7F po 2 latach od ostatniego szczepienia [161], [162].

Ponadto, szczepionka PHiD-CV była bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci, wywołując działania niepożądane typowe dla szczepionek (miejscowe: ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji oraz ogólne: gorączkę, drażliwość, ospałość lub utratę apetytu) [161], [162], [164], [165].

Szczepionka PHiD-CV była również immunogenna w zakresie indukcji produkcji przeciwciał przeciw antygenom zawartym w szczepionkach niezależnie od schematu podawania, czyli razem ze szczepionką MMR lub sekwencyjnie [164], [165].

**Podsumowując, szczepionka PHiD-CV jest immunogenna oraz dobrze tolerowana przez dzieci w długim okresie obserwacji.**

#### **11.4. Podsumowanie wyników badań o niższej wiarygodności dotyczących szczepionki PCV7**

W obserwacyjnym badaniu klinicznym [156] z zastosowaniem szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 2+1, przeprowadzonym z udziałem zdrowych dzieci w wieku około 3 miesięcy życia przy pierwszym szczepieniu wykazano **istotną statystycznie różnicę ( $p < 0,05$ ) na korzyść 7-walentnej szczepionki przeciw pneumokokowej (PCV7)**, w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia: zakażenia dróg oddechowych oraz zakażenia dolnych dróg oddechowych u dzieci w wieku 25-30 miesięcy życia; zapalenia płuc ogółem (niezależnie od wieku) oraz u dzieci w wieku 19-25 miesięcy i 25-30 miesięcy życia; ostrego zapalenia ucha środkowego ogółem (niezależnie od wieku) i u dzieci w wieku 13-18 miesięcy, 19-25 miesięcy i 25-30 miesięcy oraz redukcji liczby kursów antybiotykowych koniecznych podczas leczenia ogółem (niezależnie od wieku) i u dzieci w wieku 13-18 miesięcy, 25-30 miesięcy, w okresie obserwacji wynoszącym 2 lata. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) między analizowanymi grupami w zakresie ryzyka występowania: zakażenia dróg oddechowych ogółem (niezależnie od wieku) i u dzieci w wieku 6-12 miesięcy, 13-18 miesięcy i 19-24 miesięcy; zakażenia górnych dróg oddechowych ogółem (niezależnie od wieku) i u dzieci w wieku 6-12 miesięcy, 13-18 miesięcy i 19-24 miesięcy; zakażenia dolnych dróg oddechowych ogółem (niezależnie od wieku); zapalenia płuc u dzieci w wieku 6-12 miesięcy i 13-18 miesięcy; ostrego zapalenia ucha środkowego u dzieci w wieku 6-12 miesięcy; liczby kursów antybiotykoterapii u dzieci w wieku 6-12 miesięcy i 25-19 miesięcy; zakażenia niezwiązanego z układem oddechowym oraz ostrym zapaleniem ucha środkowego ogółem (niezależnie od wieku), jak również choroby inwazyjnej (posocznicy). Zatem, **na podstawie uzyskanych danych z badania klinicznego [156] można stwierdzić, że skuteczność kliniczna szczepionki PCV7, podawanej w schemacie 2+1, jest istotnie statystycznie większa od braku szczepienia przeciw pneumokokowego, co przekłada się na mniejszą częstość występowania chorób wywoływanych przez pneumokoki.** W badaniu nie analizowano profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 [156].

W innym badaniu klinicznym [157], w którym również stosowano szczepionkę PCV7 w schemacie

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

szczepień 2+1 w populacji zdrowych dzieci w wieku 3 miesięcy przy pierwszym szczepieniu, wykazano, że większość zaszczepionych dzieci (od 87% do 100%) osiągnęło zakładane minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,20 \mu\text{g/mL}$ ), z wyjątkiem przeciwciał anty-6B, **potwierdzając immunogenność szczepionki PCV7**. Ponadto, szczepionka PCV7 okazała się bezpieczna i dobrze tolerowana przez dzieci. Zanotowano tylko 1 przypadek wycofania się z badania z powodu wystąpienia ciężkich działań niepożądanych (nie podano jakich), a samych ciężkich działań niepożądanych było niewiele. Po zaszczepieniu występowały miejscowe działania niepożądane, takie jak: ból, stwardnienie lub zaczerwienienie w miejscu iniekcji oraz ogólne działania niepożądane, takie jak gorączka. Są to jednak działania niepożądane typowe dla szczepionek. Zatem, **profil bezpieczeństwa szczepionki PCV7 można uznać za dobry.**

W ramach retrospektywnych badań klinicznych przeprowadzonych z zastosowaniem szczepionki PCV7 w schemacie 2+1 w porównaniu do schematu 3+1 w populacji zdrowych dzieci w wieku poniżej 7. miesiąca życia, nie wykazano istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) w zakresie częstości występowania chorób dolnych dróg oddechowych: wymagających leczenia szpitalnego oraz niewymagających leczenia szpitalnego w okresie obserwacji 6, 12, 18, 24 miesięcy [158]. Szczepionka przeciw pneumokokowa PCV7 podawana w schemacie 2+1 cechowała się zbliżoną immunogennością w porównaniu do szczepionki podawanej w schemacie 3+1 w odniesieniu do 5 z 7 serotypów. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic ( $p > 0,05$ ) pomiędzy schematami szczepień w odniesieniu do odsetka dzieci osiągających wymagane minimalne stężenie ochronne przeciwciał  $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$  w przypadku wszystkich 7 serotypów zawartych w szczepionce [159].

Wyniki retrospektywnego badania kliniczno-kontrolnego [160] wykazały, że podanie szczepionki PCV7 w schemacie 2+1 jest równie skuteczne klinicznie jak podanie szczepionki PCV7 w schemacie 3+1 w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego, zarówno po szczepieniu pierwotnym, jak i po podaniu dawki uzupełniającej.

**Podsumowując, stosowanie szczepionki 7-walentnej (PCV7) jest skuteczne klinicznie w zapobieganiu zakażeniom wywołanym przez pneumokoki, ponadto, ogranicza stosowanie antybiotyków w przypadku wystąpienia zakażenia pneumokokowego. W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa szczepionka PCV7 jest co najmniej tak samo bezpieczna, jak inne szczepionki stosowane w programach szczepień.**

## **12. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa**

### **12.1 Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raporty o działaniach**

**niepożądanych****Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar® [172]**

Bezpieczeństwo stosowania szczepionki Prevenar® oceniano w różnych kontrolowanych badaniach klinicznych, które objęły ponad 18 000 zdrowych niemowląt (w wieku od 6 tygodni do 18 miesięcy). Większość danych o bezpieczeństwie pochodzi z badania oceniającego skuteczność produktu, w którym 17 066 niemowląt otrzymało 55 352 dawki produktu Prevenar®. Oceniano także bezpieczeństwo u starszych dzieci, które były szczepione po raz pierwszy [172].

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie działań niepożądanych występujących w zależności od częstości oraz klasyfikacji układów i narządów po zastosowaniu szczepionki Prevenar®. Częstość występowania działań niepożądanych w obrębie danego układu i narządów określono według kryterium: bardzo często (występujące u  $\geq 1/10$  badanych), często (występujące u  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  badanych), niezbyt często (występujące u  $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$  badanych), rzadko (występujące u  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko (występujące u  $\leq 1/10\ 000$ ) [172].

**Tabela 92. Częstość występowania działań niepożądanych (na podstawie badań klinicznych) w zależności od układu narządów po zastosowaniu szczepionki przeciw pneumokokowej Prevenar® [172] w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

Układ narządów	Częstotliwość	Działania niepożądane
		Prevenar®
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	-
	Rzadko	drgawki, w tym drgawki gorączkowe
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Niezbyt często	-
	-	bezdech u niemowląt przedwcześnie urodzonych ( $\leq 28$ . tygodniu ciąży)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	wymioty, biegunka, zmniejszenie apetytu
	Niezbyt często	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	wysypka/pokrzywka
	Rzadko	-
	Bardzo rzadko	rumień wielopostaciowy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	reakcje w miejscu wstrzyknięcia (np. rumień, stwardnienie/obrzęk, ból/tkliwość); gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , drażliwość, płacz, senność, niespokojny sen
	Często	obrzęk/stwardnienie w miejscu podania i rumień o średnicy ponad 2,4 cm, tkliwość upośledzająca ruch kończyny, gorączka $> 39^{\circ}\text{C}$
	Niezbyt często	-
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	epizody hipotoniczno – hiporeaktywne, reakcje nadwrażliwości występujące w miejscu podania (np. zapalenie skóry, świąd, pokrzywka), zaczerwienienie
	Rzadko	reakcje nadwrażliwości takie jak reakcja anafilaktyczna/ rzekomooanafilaktyczna w tym wstrząs anafilaktyczny, obrzęk angioneurotyczny, skurcz oskrzeli, duszność, obrzęk twarzy
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	-
	Niezbyt często	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo rzadko	powiększenie węzłów chłonnych w okolicy miejsca wstrzyknięcia

\* odnotowano po szczepieniu uzupełniającym dla szczepienia pierwotnego.

Poniżej przedstawiono podsumowanie najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

zastosowaniem analizowanej szczepionki PCV7 na podstawie danych ze Streszczeń EPAR dla ogółu społeczeństwa [171] oraz informacji odnalezionych na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) [175].

**Tabela 93. Podsumowanie najczęstszych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem szczepionki Prevenar<sup>®</sup> [171], [175].**

Dane	Najczęstsze działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu
	Prevenar <sup>®</sup>
EPAR (EMA)	Wymioty, biegunka, utrata apetytu, reakcje w miejscu wstrzyknięcia (zaczerwienienie, stwardnienie, obrzęk lub ból), gorączka, drażliwość, senność i niespokojny sen [171].
FDA	Zapalenie oskrzeli, gorączka, infekcje wirusowe, infekcje układu moczowego, zaburzenia układu pokarmowego, zapalenie płuc, zapalenie krtani, zapalenie górnych dróg oddechowych, inwazyjna choroba bakteryjna, infekcje skóry, pokrzywka skórna, reakcje skórne [175].

**URPL, Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex<sup>®</sup>**

Na stronach internetowych: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych – URPL ([www.urpl.gov.pl](http://www.urpl.gov.pl)), Health Canada ([www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php](http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php)), Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb ([www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)) oraz Thompson Micromedex<sup>®</sup> ([www.micromedex.com](http://www.micromedex.com)), nie odnaleziono informacji dotyczących występowania działań niepożądanych, związanych z podaniem analizowanej szczepionki przeciw pneumokokowej Prevenar<sup>®</sup>.

**12.2. Inne doniesienia naukowe (artykuły przeglądowe, badania kliniczne o niższej wiarygodności)**

Autorzy niniejszej analizy klinicznej przeszukali medyczne bazy danych w poszukiwaniu innych doniesień naukowych (artykuły przeglądowe, badania o niższej wiarygodności) omawiających profil bezpieczeństwa analizowanej immunoprofilaktyki. Zidentyfikowano 1 przegląd dotyczący występowania działań niepożądanych po zastosowaniu różnych szczepionek, w tym także szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7 [173]. Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono również jedno badanie obserwacyjne, kohortowe, dotyczące podania szczepionki PCV7 w schemacie 3+1 (z historyczną grupą kontrolną) [174].

**Artykuły przeglądowe**

W 2010 roku przedstawiono zaktualizowany raport odejmujący dane z okresu od 1 stycznia do 30 czerwca 2010 roku. Raport przedstawia dane dotyczące częstości występowania działań niepożądanych po zastosowaniu szczepionek u dzieci poniżej 7. roku życia, zebrane w bazie danych ADRS (ang. *Adverse Drug Reactions System*) [173]. Wyniki tego raportu przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 94. Wskaźnik częstości występowania działań niepożądanych występujących po podaniu szczepionek u dzieci poniżej 7. roku życia na podstawie danych zebranych w bazie ADRS w okresie od 1 stycznia do 30 czerwca 2010 roku [173].**

Analizowany parametr kliniczny	Przypadki odnotowane przez AEFI (n)	Liczba dawek szczepionki (n)	Wskaźnik na 100 000 dawek		
			Styczeń-czerwiec 2010	Styczeń-czerwiec 2009	Styczeń-czerwiec 2008
<b>Rodzaj szczepionki</b>					
Szczepionki zawierające DTPa (przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi)	193	516 284	37,4	39,7	45,1
DTPa-IPV (przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, przeciw polio)	103	132 037	78,0	76,1	77,6
Szczepionka 5-walentna (DTPa-IPV-HepB; przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, przeciw polio, przeciw zapaleniu wątroby typu B)	3	163	1 840,5	46,5	11,2
Szczepionka 6-walentna (DTPa-IPV-HepB-Hib; przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, przeciw polio, przeciw zapaleniu wątroby typu B, przeciw wirusowi grypy typu b)	86	384 084	22,4	25,9	24,4
<i>Haemophilus influenzae</i> typ b (przeciw wirusowi grypy typu b)	64	129 404	49,5	17,7	17,4
<i>Hepatitis type B</i> (zapalenie wątroby typ B)	1	542	184,5	83,7	40,6
MMR (odra, świnka, różyczka)	140	265 008	52,8	35,3	33,1
Skoniugowana szczepionka przeciw meningokokom	58	136 630	42,5	18,7	15,6
Skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokom (PCV7)	83	380 005	21,8	27,2	28,4
Osipa wietrzna	76	131 218	57,9	7,5	16,4
Rotawirus	81	314 588	25,7	33,3	37,2
<b>Grupa wiekowa</b>					
<1. roku	107	1 094 919	9,8	11,2	12,8
1 rok - <2. roku	136	489 499	27,8	7,1	7,4
2 lata - <7. roku	122	289 261	42,2	38,3	50,5
<b>Kategoria AEFI</b>					
Ogółem	3654,7	1 873 679	19,5	14,7	16,9
Pewny lub prawdopodobny związek ze szczepieniem	23	1 873 679	1,2	2,2	5,1
Poważne działania niepożądane	40	1 873 679	2,1	1,8	2,3



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Nie zanotowano działań niepożądanych zagrażających życiu. Zgłoszono 1 zgon czasowo związany z przyjęciem szczepionek: 6-walentnej, PCV7 i przeciw rotawirusom, ponieważ wystąpił 5 dni po szczepieniu, który uznano za zespół nagłej śmierci. TGA oceniła, że zgon nie był związany przyczynowo z zastosowanymi szczepionkami [173].

### Badania kliniczne o niższej wiarygodności

Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono również badanie obserwacyjne, kohortowe, dotyczące podania szczepionki PCV7 w schemacie 3+1 (z historyczną grupą kontrolną) [174].

**Tabela 95. Charakterystyka badania obserwacyjnego, post-marketingowego, dotyczącego zastosowania szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7.**

[174] Center et al. 2009			
Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik i komentarz
<p>Post-marketingowe, obserwacyjne badanie kliniczne, w którym oceniano bezpieczeństwo stosowania szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7 oraz porównanie z historyczną grupą kontrolną.</p> <p>Badanie objęło osoby zaszczepione w okresie od 15 marca 2000 roku do 30 listopada 2002 roku.</p> <p>Podtyp badania: IIIB.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p>	<p>W badaniu uwzględniono dzieci z <i>Infant Primary Series Cohort</i>, które otrzymały szczepienia w schemacie 3+1 (N=65 927), historyczną grupę kontrolną stanowiły dzieci uczestniczące w badaniu klinicznym o akronimie NCKP (ang. <i>Northern California Kaiser Permanente</i>), które otrzymały co najmniej 1 dawkę skoniugowanej szczepionki Hib (szczepionka przeciw wirusowi grypy typu b) w okresie od marca 1995 roku do lutego 1996 roku (N=40 223), okres obserwacji trwał do lutego 1999 roku lub ukończenia 30 miesięcy życia.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> 3 dawki szczepionki PCV7 oraz dawka przypominająca, N=65 927, wiek (miesiące), średnia ± SD [mediana]: 14,0 ± 7,2 [12,1].</p> <p><u>Historyczna grupa kontrolna:</u> co najmniej 1 dawka szczepionki Hib, N=40 223, wiek (miesiące), średnia ± SD [mediana]: 16,6 ± 6,5 [17,1].</p> <p>Oceniano częstość występowania chorób autoimmunologicznych.</p>	<p>W trakcie badania stwierdzono przypadki następujących chorób autoimmunologicznych: zapalenie tęczówki i ciała rzęskowego, guzkowate zapalenie tętnic, zapalenie stawów, ostre zapalenie kłębuszków nerkowych, zespół nerczycowy, artropatia, zapalenie błony maziowej, zapalenie pochewki ścięgna, choroba Kawasaki.</p> <p>Jedynie w przypadku choroby Kawasaki stwierdzono większe ryzyko jej wystąpienia w grupie dzieci zaszczepionych szczepionką PCV7 (N=42/ 65 927; 0,06%; 0,03/1000 osobo-miesiący) w porównaniu do grupy kontrolnej (N=17/ 40 223; 0,04%; 0,01/1000 osobo-miesiący): RR=2,02 [95% CI: 1,16; 3,63], p=0,012.</p> <p>Po uwzględnieniu zmiennych, takich jak: płeć, rasa, wiek przy pierwszym szczepieniu, okres obserwacji, pora roku, ryzyko względne hospitalizacji wyniosło: RR=1,67 [95% CI: 0,93; 3,00], p=0,0831; jedynie w przypadku Azjatów stwierdzono istotną statystycznie różnicę: RR=3,33 [95% CI: 1,85; 6,01], p&lt;0,0001.</p> <p>Liczba przypadków choroby Kawasaki po kolejnych szczepieniach:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. dawka: 2/ 65 927 (0,003%)* vs 0/ 40 223 (0,0%)*</li> <li>2. dawka: 4/ 65 927 (0,006%)* vs 1/ 40 223 (0,002%)*</li> <li>3. dawka: 20/ 65 927 (0,03%)* vs 5/ 40 223 (0,01%)*</li> <li>4. dawka: 16/ 65 927 (0,02%)* vs 10/ 40 223 (0,02%)*</li> <li>5. dawka: 0/ 65 927 (0,0%)* vs 1/ 40 223 (0,002%)*</li> </ol> <p>Spośród dzieci, które mogły przyjąć kolejną dawkę szczepionki, u żadnego nie nastąpił nawrót choroby.</p> <p>Dwoje z dzieci szczepionych szczepionką PCV7, u których stwierdzono chorobę Kawasaki, było rodzeństwem, przypadek ten odnotowano w literaturze naukowej.</p> <p>Nie stwierdzono przypadku zgonu związanego z chorobą Kawasaki.</p>
<p>Podsumowując, nie stwierdzono związku pomiędzy zastosowaniem szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7, a ryzykiem wystąpienia choroby Kawasaki i innych chorób autoimmunizacyjnych.</p>			

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

### 12.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Szczepionkę przeciw pneumokokową PCV7 cechuje dobry profil bezpieczeństwa oraz jest ona dobrze tolerowana przez dzieci, co potwierdzają wyniki uzyskane na dużych grupach dzieci [171]-[175]. Najczęstsze działania niepożądane występujące w przypadku zastosowania szczepionki to reakcje miejscowe (zaczerwienienie, ból lub obrzęk w miejscu iniekcji) oraz uogólnione (gorączka, drażliwość, senność lub utrata apetytu) [171]-[175]. Są to jednak działania niepożądane typowe dla szczepionek, na co wskazują wyniki zebrane w opracowaniach [173], dotyczących oceny ryzyka wystąpienia działań

niepożądanych po podaniu różnych szczepionek.

Większość działań niepożądanych zgłaszanych po immunizacji miało łagodny i przemijający charakter, a raportowane działania niepożądane były dobrze poznane [171]-[175]. W dużym badaniu obserwacyjnym nie stwierdzono również związku pomiędzy zastosowaniem szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7, a ryzykiem wystąpienia choroby Kawasaki i innych chorób autoimmunologicznych [174].

**Podsumowując, szczepionkę przeciw pneumokokową PCV7 cechuje dobry profil bezpieczeństwa i jest ona dobrze tolerowana przez dzieci. Najczęstsze działania niepożądane występujące w przypadku jej zastosowania to typowe dla szczepionek działania niepożądane o łagodnym i przemijającym charakterze.**

### 13. Opracowania (badania) wtórne

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono i omówiono 1 opracowanie (badanie) wtórne dotyczące skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa stosowania szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych - raport HTA [176].

**Tabela 96. Charakterystyka opracowania (badania) wtórnego.**

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja (technologia wnioskowana i technologie opcjonalne)	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
<b>Raport HTA</b>				
[176] Gruber et al. (nie podano daty, raport FDA)	<p><b>Cel opracowania:</b> ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania 7-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego wywołanego przez serotypy <i>Streptococcus pneumoniae</i> (rozszerzenie wskazań).</p> <p><b>Analizowana populacja:</b> populacja dzieci, których stan zdrowia pozwalał na wykonanie szczepień.</p> <p><b>Analizowana interwencja:</b> 7-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (Prevenar®).</p>	<p><b>Kryteria włączenia:</b> Badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo 7-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego. Brak szczegółowych danych dotyczących wyszukiwania.</p> <p><b>Badania włączone:</b> <i>Finnish Acute Otitis Media study (Finnish)</i> PCV7 vs HBV, schemat 3+1 (2., 4., 6., 12.-15. miesiąc życia), n=1 662 <i>North California Kaiser Permanente large efficacy and safety study (NCKP)</i> PCV7 vs MnCC, schemat 3+1 (2., 4., 6., 12.-15. miesiąc życia), n=34 146</p>	<p>Na podstawie dwóch randomizowanych badań klinicznych: Finnish oraz NCKP, porównujących skuteczność kliniczną szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7 ze szczepionkami niezawierającymi antygenów pneumokokowych, uznano skoniugowaną szczepionkę 7-walentną za skuteczną klinicznie w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego. W oparciu o powyższe wyniki rozszerzono wskazania do jej stosowania.</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono obydwa badania kliniczne o akronimie NCKP [13]-[19] i Finnish [32]-[41], zawarte w raporcie HTA [176].</p>

Analiza opracowania (badania) wtórnego wykazała, że szczepionka przeciw pneumokokowa PCV7 jest skuteczna klinicznie w zapobieganiu ostremu zapaleniu ucha środkowego [176].

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

## 14. Bibliografia

### A. Pierwotne badania kliniczne włączone do analizy klinicznej

#### Prototypowa szczepionka 11-walentna (11-PHiD-CV) vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych lub placebo

- [1] Lucero M.G., Nohynek H., Williams G. et al. Efficacy of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine against radiologically confirmed pneumonia among children less than 2 years of age in the Philippines: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28: 455-462.
- [2] Załącznik do badania Lucero 2009.
- [3] Soininen A., Nohynek H., Lucero M. et al. IgG antibody concentrations after immunization with 11-valent mixed-carrier pneumococcal conjugate vaccine in efficacy trial against pneumonia among Filipino infants. *Vaccine.* 2009; 27: 2680-1688.
- [4] Vakevainen M., Soininen A., Lucero M. et al. Serotype-specific hyporesponsiveness to pneumococcal conjugate vaccine in infants carrying pneumococcus at the time of vaccination. *J. Pediatr.* 2010; 157: 778-783.e1.
- [5] Ugpo J., Lucero M., Williams G. et al. Reactogenicity and tolerability of a non-adjuvanted 11-valent diphtheria-tetanus toxoid pneumococcal conjugate vaccine in Filipino children. *Vaccine.* 2009; 27: 2723-2729.
- [6] Arcay J.D., Ocampo A.F., Solis R.K. et al. Radiology quality assurance in a developing country setting: the 11-valent pneumococcal conjugate vaccine trial, Bohol, Philippines. *Vaccine.* 2007; 25: 2528-2532.
- [7] Sanvictores D.H., Lucero M.G., Nohynek H. et al. The data management of a phase III efficacy trial of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine and related satellite studies conducted in the Philippines. *BMC Res. Notes.* 2012; 5: 274.
- [8] Nurkka A., Joensuu J., Henckaerts I. et al. Immunogenicity and safety of the eleven valent pneumococcal polysaccharide-protein D conjugate vaccine in infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23: 1008-1014.
- [9] Lucero M.G., Puumalainen T., Ugpo J.M. et al. Similar antibody concentrations in Filipino infants at age 9 months, after 1 or 3 doses of an adjuvanted, 11-valent pneumococcal diphtheria/tetanus-conjugated vaccine: a randomized controlled trial. *J. Infect. Dis.* 2004; 189: 2077-2084.
- [10] Prymula R., Peeters P., Chrobok V. et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet.* 2006; 367: 740-748.
- [11] Prymula R., Chlibek R., Splino M. et al. Safety of the 11-valent pneumococcal vaccine conjugated to non-typeable *Haemophilus influenzae*-derived protein D in the first 2 years of life and immunogenicity of the co-administered hexavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, *Haemophilus influenzae* type b and control hepatitis A vaccines. *Vaccine.* 2008; 26: 4563-4570.
- [12] Prymula R., Kriz P., Kaliskova E. et al. Effect of vaccination with pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to *Haemophilus influenzae*-derived protein D on nosopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and *H. influenzae* in children under 2 years of age. *Vaccine.* 2010; 28: 71-78.

#### Prevenar® vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

- [13] Black S., Shinefield H., Fireman B. et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000; 19: 187-195.
- [14] Black S., Shinefield H. Safety and efficacy of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine: evidence from Northern California. *Eur. J. Pediatr.* 2002; 161 Suppl. 2: S127-S131.
- [15] Black S., Shinefield H., Ling S. et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than five years of age for prevention of pneumonia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21: 810-815.
- [16] Fireman B., Black S., Shinefield H. et al. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on otitis media. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003; 22: 10-16.

#### 14. Bibliografia

---

- [17] Shinefield H., Black S., Ray P. et al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21: 182–186.
- [18] Black S., France E.K., Isaacman D. et al. Surveillance for invasive pneumococcal disease during 2000-2005 in a population of children who received 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2007; 26: 771-777.
- [19] Hansen J., Black S., Shinefield H. et al. Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children younger than 5 years of age for prevention of pneumonia: updated analysis using World Health Organization standardized interpretation of chest radiographs. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006; 25: 779–781.
- [20] Black S., Cimino C., Hansen J. et al. Immunogenicity and safety of Measles-Mumps-Rubella, Varicella and *Haemophilus influenzae* Type b vaccines administered concurrently with a fourth dose of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine compared with the vaccines administered without heptavalent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2006; 25: 306–311.
- [21] Tichmann-Schumann I., Soemantri P., Behre U. et al. Immunogenicity and reactogenicity of four doses of Diphtheria-Tetanus-Three-Component Acellular Pertussis- Hepatitis B-inactivated Polio Virus-*Haemophilus influenzae* Type b vaccine coadministered with 7-Valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24: 70–77.
- [22] Moulton L., O'Brien K., Kohberger R. et al. Design of a group-randomized *Streptococcus pneumoniae* Vaccine Trial. *Control. Clin. Trials.* 2001; 22: 438-452.
- [23] O'Brien K., Moulton L., Reid R. et al. Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial. *Lancet.* 2003; 362: 355-361.
- [24] O'Brien K., Moisi J., Moulton L. et al. Predictors of pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity among infants and toddlers in an American Indian PnCRM7 efficacy trial. *J. Infect. Dis.* 2007; 196: 104-114.
- [25] O'Brien K., Millar E., Zell E. et al. Effect of pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal colonization among immunized and unimmunized children in a community-randomized trial. *J. Infect. Dis.* 2007; 196: 1211-1220.
- [26] O'Brien K., David A., Chandran A. et al. Randomized, controlled trial efficacy of pneumococcal conjugate vaccine against otitis media among Navaho and White Mountain Apache infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008; 27: 71–73.
- [27] O'Brien K.L., Moulton L., Reid R.R. et al. Invasive disease efficacy of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine among Navajo and White Mountain Apache children. *Pediatr. Res.* 2001; 49: 240A.
- [28] Millar E.V., O'Brien K.L., Zell E.R. et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in Navajo and White Mountain Apache children before the introduction of pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28: 711-716.
- [29] Millar E.V., Watt J.P., Bronsdon M.A. et al. Indirect effect of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal colonization among unvaccinated household members. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 989-996.
- [30] Millar E.V., O'Brien K.L., Bronsdon M.A. et al. Anticapsular serum antibody concentration and protection against pneumococcal colonization among children vaccinated with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Clin. Infect. Dis.* 2007; 44: 1173-1179.
- [31] Millar E.V., O'Brien K.L., Watt J.P. et al. Effect of community-wide conjugate pneumococcal vaccine use in infancy on nasopharyngeal carriage through 3 years of age: a cross-sectional study in a high-risk population. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43: 8-15.
- [32] Eskola J., Kilpi T., Palmu A. et al. Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 403–409.
- [33] Straetemans M., Palmu A., Auranen K. et al. The effect of a pneumococcal conjugate vaccine on the risk of otitis media with effusion at 7 and 24 months of age. *Int. J. Pediatr. Otorhinlaryng.* 2003; 67: 1235–1242.
- [34] Palmu A., Verho J., Jokinen J. et al. The seven-valent pneumococcal conjugate vaccine reduces tympanostomy tube placement in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23: 732–738.
- [35] Kilpi T., Ahman H., Jokinen J. et al. Protective efficacy of a second pneumococcal conjugate vaccine against pneumococcal acute otitis media in infants and children: randomized, controlled trial of a 7-valent pneumococcal

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

- polysaccharide-meningococcal outer membrane protein complex conjugate vaccine in 1666 children. *Clin. Infect. Dis.* 2003; 37: 1155-1164.
- [36] Nurkka A., Lahdenkari M., Palmu A. et al. Salivary antibodies induced by the seven-valent PncCRM conjugate vaccine in the Finnish Otitis Media Vaccine Trial. *Vaccine.* 2004; 23: 298-304.
- [37] Palmu A., Jokinen J., Kilpi T. Impact of different case definitions for acute otitis media on the efficacy estimates of a pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 2008; 26: 2466-2470.
- [38] Ekström N., Ahman H., Verho J. et al. Kinetics and avidity of antibodies evoked by heptavalent pneumococcal conjugate vaccines PncCRM and PncOMPC in the Finnish Otitis Media Vaccine Trial. *Infect. Immun.* 2005; 73: 369-377.
- [38a] Ekström N., Ahman H., Palmu A. et al. Concentration and high avidity of pneumococcal antibodies persist at least 4 years after immunization with pneumococcal conjugate vaccine in infancy. *Clin. Vaccine Immunol.* 2013; 20: 1034-1040.
- [39] Kilpi T., Palmu A., Leinonen M. et al. Efficacy of a Seven-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PncOMPC) against Serotype-specific Acute Otitis Media (AOM) caused by *Streptococcus pneumoniae* (Pnc). *Intersci. Conf. Antimicrob. Agents Chemother.* 2000; 40: 245.
- [40] Sarasoja I., Jokinen J., Lahdenkari M., Kilpi T., Palmu A.A. Long-term effect of pneumococcal conjugate vaccines on tympanostomy tube placements. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32: 517-520.
- [41] Jokinen J., Palmu A.A., Kilpi T. Acute otitis media replacement and recurrence in the Finnish otitis media vaccine trial. *Clin. Infect. Dis.* 2012; 55: 1673-1676.
- [42] Li R.C., Li F.X., Li Y.P. et al. Safety and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar): primary dosing series in healthy Chinese infants. *Vaccine.* 2008; 26: 2260-2269.
- [43] Li R.C., Li F.X., Li Y.P. Safety and immunogenicity of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine (Prevenar) booster dose in healthy Chinese toddlers. *Zhongguo yi miao he mian yi.* 2009; 15 NO: 3: 196-200.
- [44] Russell F.M., Balloch A., Tang M.L. et al. Immunogenicity following one, two, or three doses of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 2009; 27: 5685-5691.
- [45] Russell F.M., Balloch A., Licciardi J.R. et al. Serotype-specific avidity is achieved following a single dose of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, and is enhanced by 23-valent pneumococcal polysaccharide booster at 12 months. *Vaccine.* 2011; 29: 4499-4506.

#### Prevenar® w schemacie 3+1 vs Prevenar® w schemacie 2+1

- [46] Givon-Lavi N., Greenberg D., Dagan R. Immunogenicity of alternative regimens of the conjugated 7-valent pneumococcal vaccine: a randomized controlled trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29(8): 756-762.
- [47] Dagan R., Givon-Lavi N., Greenberg D. et al. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* shortly before vaccination with a pneumococcal conjugate vaccine causes serotype-specific hyporesponsiveness in early infancy. *J. Infect. Dis.* 2010; 201: 1570-1579.
- [48] Dagan R., Givon-Lavi N., Porat N. et al. The effect of an alternative reduced-dose infant schedule and a second year catch-up schedule with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal carriage: a randomized controlled trial. *Vaccine.* 2012; 30: 5132-5140.

#### Prevenar® - populacja dzieci przedwcześnie urodzonych przed ukończeniem 37. tygodnia ciąży lub urodzonych o czasie z masą urodzeniową poniżej 2 500 g

- Referencja [17] Shinefield H., Black S., Ray P., et al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21: 182-186.
- [49] Ruggeberg J.U., Collins C., Clarke P., Johnson N. et al. Immunogenicity and induction of immunological memory of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in preterm UK infants. *Vaccine.* 2007; 25: 264-271.
- [50] Esposito S., Pagni L., Bosis S. et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. *Vaccine.* 2005; 23: 1703-1708.

- [51] Szynczyszewska E., Chlebna-Sokół D. Immunogenicity and safety of heptavalent conjugate vaccine against *Streptococcus pneumoniae* in pre-term Polish infants. *Vaccine*. 2011; 7107-7113.

Prevenar® - populacja dzieci po przebytych zapaleniu ucha środkowego

- [52] Gisselsson-Solen M., Melhus A., Hermansson A. Pneumococcal vaccination in children at risk of developing recurrent acute otitis media – a randomized study. *Acta Paediatrica*. 2011; 100: 1354-1358.

Prevenar® - populacja dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym

- [53] Miguel-Martinez I., Ramos-Macias A., Borkoski Barreiro S. Efficacy of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children with cochlear implant. *Acta Otorrinolaringol. Esp.* 2008; 59: 2-5.

Prevenar® - populacja dzieci zakażonych wirusem HIV

- [54] Thanee C., Pancharoen C., Likitnukul S. et al. The immunogenicity and safety of pneumococcal conjugate vaccine in human immunodeficiency virus-infected Thai children. *Vaccine*. 2011; 29: 5886-5891.
- [55] Madhi S.A., Adrian P., Cotton M.F., et al. Effect of HIV infection Status and-antiretroviral treatment on quantitative and qualitative antibody response to pneumococcal conjugate vaccine in infants. *J. Infect. Dis.* 2010; 202: 355-361.

Synflorix® vs Prevenar®

- [56] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-001. A phase III randomised, controlled study to assess in a double blind manner the lot-to-lot consistency of three consecutive production lots of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine and to evaluate the non-inferiority to Prevenar in a single blind design, when administered as a 3-dose primary immunization course before 6 months of age (*date on file*).
- [57] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-001. A phase III randomised, controlled study to assess in a double blind manner the lot-to-lot consistency of three consecutive production lots of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine and to evaluate the non-inferiority to Prevenar in a single blind design, when administered as a 3-dose primary immunization course before 6 months of age. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [58] Protokół badania NCT00307554. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00307554>, październik 2013.
- [59] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-007 BST:001. A phase IIIa single-blind, controlled multicentre study to assess the safety, reactogenicity and immunogenicity of GSK Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine or Prevenar when given as a fourth dose between 12-18 months of age in children previously vaccinated in infancy in the primary study 10Pn-PD-DIT-001 (105553) with either GSK Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine or Prevenar.
- [60] Protokół badania NCT00370396. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00370396>, październik 2013.
- [61] Vesikari T., Wysocki J., Chevallier B. et al. Immunogenicity of the 10-Valent Pneumococcal Non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHID-CV) Compared to the Licensed 7vCRM Vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28: S66-S76.
- [62] Vesikari T. Immunogenicity of 10-Valent Pneumococcal Non-Typeable *Haemophilus Influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHID-CV). *J. Pediatr. Inf.* 2010; 4 (Suppl. 1): 9-15.
- [63] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-003. A phase IIIa randomized, controlled study to assess the immunogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine, when administered as a 3-dose primary immunization course before 6 months of age (*date on file*).
- [64] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-003. A phase IIIa randomized, controlled study to assess the immunogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine, when administered as a 3-dose primary immunization course before 6 months of age. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [65] Protokół badania NCT00307541. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00307541>, październik 2013.
- [66] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-011. A phase IIIb randomised, open, controlled study to assess the safety, reactogenicity and immunogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine when co-

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

- administered with DTPa-combined and MenC or Hib-MenC vaccines in children as a 3-dose primary immunization course during the first 6 months of age. 10Pn-PD-DiT: GSK Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine (*date on file*).
- [67] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-011. A phase IIIb randomised, open, controlled study to assess the safety, reactogenicity and immunogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine when co-administered with DTPa-combined and MenC or Hib-MenC vaccines in children as a 3-dose primary immunization course during the first 6 months of age. 10Pn-PD-DiT: GSK Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [68] Protokół badania NCT00334334. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00334334>, październik 2013.
- [69] Protokół badania NCT00891176. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00891176>, październik 2013.
- [70] Wyniki badania NCT00891176. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00891176>, październik 2013.
- [71] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-017 BST: 011. Booster vaccination with pneumococcal vaccine GSK 1024850A, a DTPa-combined and MenC or Hib-MenC vaccines. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [72] Protokół badania NCT00463437. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00463437>, październik 2013.
- [73] Wyniki badania NCT00463437. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00463437>, październik 2013.
- [74] Wysocki J., Tejedor J., Grunert D. et al. Immunogenicity of the 10-Valent Pneumococcal Non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) When Co-administered With Different *Neisseria meningitidis* Serogroup C Conjugate Vaccines. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28: S77–S88.
- [75] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-012. phase IIIb randomized, double-blind, controlled study to assess the safety, reactogenicity and immunogenicity of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to Prevenar™, when co-administered with DTPw-HBV/Hib and OPV or IPV vaccines as a 3-dose primary immunization course during the first 6 months of age. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [76] Bernal R., Szenborn L., Chrobot A. et al. The 10-Valent Pneumococcal Non-typeable *Haemophilus influenzae* Protein D Conjugate Vaccine (PHiD-CV) Co-administered With DTPw-HBV/Hib and Poliovirus Vaccines: Assessment of Immunogenicity. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28: S89–S96.
- [77] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-018 BST: 012. Booster vaccination course with the pneumococcal vaccine GSK 1024850A, DTPw-HBV/Hib and OPV or IPV in children who completed the primary vaccination course 10PN-PD-DIT-012 (107007). [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [78] Protokół badania NCT00344318. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00344318>, październik 2013.
- [79] Protokół badania NCT00547248. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00547248>, październik 2013.
- [80] Bernal N., Szenborn L., Alberto E. et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPw-HBV/Hib and poliovirus vaccines. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30: 69-72.
- [81] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-027. Non-inferiority of co-administration of GSK Biologicals' pneumococcal conjugate vaccine GSK1024850A with DTPa-IPV-Hib versus co-administration with DTPa-HBV-IPV/Hib. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [82] Van den Bergh M.R., Spijkerman J., Francois N. et al. Immunogenicity of PHiD-CV 3-dose primary vaccination co-administered with Pediacel™ or Infanrix hexa™ in the Netherlands. Abstract presented at the 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Nice, France, 4–8 May 2010.
- [83] Van Den Bergh M.R., Spijkerman J., Francois N. et al. Immunogenicity, safety, and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine and DTPa-IPV-Hib when co-administered as a 3-dose primary vaccination schedule in The Netherlands: a randomized controlled trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30: e170-178.
- [84] Van den Bergh M.R., Spijkerman J., Swinnen K. et al. Immunogenicity of a booster dose of 10-valent pneumococcal nontypeable *Haemophilus influenzae* protein D-conjugate vaccine (PHiD-CV) in Dutch children. Abstract presented at the 8th Biennial International Symposium on Pneumococci and Pneumococcal Diseases (ISPPD8), Iguacu Falls, Brazil. 11/03/2012.

- [85] Van den Bergh M.R., Spijkerman J., Swinnen K.M. et al. Effects of the 10-valent pneumococcal nontypeable haemophilus influenzae protein d-conjugate vaccine on nasopharyngeal bacterial colonization in young children: A randomized controlled trial. *Clin. Infect. Dis.* 2013; 56: e30-e39.
- [86] Protokół badania NCT00652951. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00652951>, październik 2013.
- [87] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-036. Primary vaccination course in children receiving the pneumococcal vaccine GSK 1024850A or Prevenar™ coadministered with Hiberix™. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), czerwiec 2012.
- [88] Protokół badania NCT00680914. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00680914>, październik 2013.
- [89] Wyniki badania NCT00680914. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00680914>, październik 2013.
- [90] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-063 BST: 036. Booster vaccination with pneumococcal vaccine GSK1024850A or *Prevenar*™ co-administered with *Hiberix*™ in children primed with the same vaccines. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [91] Protokół badania NCT00911144. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00911144>, październik 2013.
- [92] Wyniki badania NCT00911144. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00911144>, październik 2013.
- [93] Kim C.H., Kim J.S., Cha S.H. et al. Response to Primary and Booster Vaccination with 10-valent Pneumococcal Nontypeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine in Korean Infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 30: e235-e243.
- [94] Chevallier B., Vesikari T., Brzostek J. et al. Safety and reactogenicity of the 10-valent Pneumococcal Non-typeable *Haemophilus influenzae* protein D conjugate vaccine (PHiD-CV) when coadministered with routine childhood vaccines. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28: 109–118.
- [95] Poolman J., Frascch C., Nurkka A. et al. Impact of the conjugation method on the immunogenicity of Streptococcus pneumoniae serotype 19F polysaccharide in conjugate vaccines. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; 18: 327-336.
- [96] Schuerman L., Wysocki J., Tejedor J.C. et al. Prediction of pneumococcal conjugate vaccine effectiveness against invasive pneumococcal disease using opsonophagocytic activity and antibody concentrations determined by enzyme-linked immunosorbent assay with 22F adsorption. *Clin. Vaccine Immunol.* 2011; 18: 2161-2167.

#### Prevenar 13® vs Prevenar®

- [97] Bryant K.A., Block S.L., Baker A.S. et al. Safety and Immunogenicity of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Pediatrics.* 2010; 125: 866-875.
- [98] Protokół badania NCT00205803. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00205803>, październik 2013.
- [99] Wyniki badania NCT00205803. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00205803>, październik 2013.
- [100] Kieninger D.M., Kueper K., Steul K., et al. Safety, tolerability, and immunologic noninferiority of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in Germany. *Vaccine.* 2010; 28: 4192-4203.
- [101] Cooper D., Yu X., Sidhu M. et al. The 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) elicits cross-functional opsonophagocytic killing responses in humans to Streptococcus pneumoniae serotypes 6C and 7A. *Vaccine.* 2011; 29: 7207-7211.
- [102] Gimenez-Sanchez F., Kieninger D.M., Kueper K. et al. Immunogenicity of a combination vaccine containing diphtheria toxoid, tetanus toxoid, three-component acellular pertussis, hepatitis B, inactivated polio virus, and Haemophilus influenzae type b when given concomitantly with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 2011; 29: 6042-6048.
- [103] Protokół badania NCT00366340. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00366340>, październik 2013.
- [104] Wyniki badania NCT00366340. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00366340>, październik 2013.
- [105] Yeh S.H., Gurtman A., Hurley D.C. et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants and toddlers. *Pediatrics.* 2010; 126: e493-e505.
- [106] Bryant-Genevier M., Khoie T., Lee L. et al. Prevenar 13® (13vPnC): Pneumococcal 13-valent conjugate vaccine (Diphtheria CRM<sub>197</sub> Protein) manufactured by Wyeth Pharmaceuticals Inc. FDA Briefing Document. November 18, 2009.
- [107] Protokół badania NCT00373958. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00373958>, październik 2013.



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

- [108] Wyniki badania NCT00373958. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00373958>, październik 2013.
- [109] Bryant K.A., Gurtman A., Girgenti D. et al. Antibody responses to routine pediatric vaccines administered with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32: 383-388.
- [110] Martinon-Torres F., Gimenez-Sanchez F., Gurtman A. et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with meningococcal C-tetanus toxoid conjugate and other routine pediatric vaccinations: Immunogenicity and safety. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31: 392-399.
- [111] Protokół badania NCT00474539. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00474539>, październik 2013.
- [112] Wyniki badania NCT00474539. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00474539>, październik 2013.
- [113] Huang L.-M., Lin T.-Y., Juergens C. et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccines in Taiwan. *Vaccine.* 2012; 30: 2054-2059.
- [114] Protokół badania NCT00688870. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00688870>, październik 2013.
- [115] Wyniki badania NCT00688870. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00688870>, październik 2013.
- [116] Vanderkooi O.G., Scheifele D.W., Girgenti D. et al. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine pediatric vaccinations in Canada. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012; 31: 72-77.
- [117] Grimprel E., Laudat F., Patterson S. et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) when given as a toddler dose to children immunized with PCV7 as infants. *Vaccine.* 2011; 29: 9675-9683.
- [118] Protokół badania 6096A1-3005 (NCT00444457). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00444457>, październik 2013.
- [119] Wyniki badania 6096A1-3005 (NCT00444457). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00444457>, październik 2013.
- [120] Payton T., Girgenti D., Frenck R.W. et al. Immunogenicity, safety and tolerability of 3 lots of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given with routine pediatric vaccinations in the United States. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32(8): 871-880.
- [121] Protokół badania 6096A1-011 (NCT00452790). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00452790>, październik 2013.
- [122] Wyniki badania 6096A1-011 (NCT00452790). <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00452790>, październik 2013.
- [123] Amdekar Y.K., Lalwani S.K., Bavdekar A. et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers given with routine vaccines in India. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32: 509-516.
- [124] Weckx L.Y., Thompson A., Berezin E.N. et al. A phase 3, randomized, double-blind trial comparing the safety and immunogenicity of the 7-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines, given with routine pediatric vaccinations, in healthy infants in Brazil. *Vaccine*, 2012; 30: 7566-7572.
- [125] Protokół badania NCT00676091. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00676091>, październik 2013.
- [126] Wyniki badania NCT00676091. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00676091>, październik 2013.
- [127] Kim D.S., Shin S.H., Lee H.J. et al. Immunogenicity and safety of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine given to Korean children receiving routine pediatric vaccines. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2013; 32: 266-273.
- [128] Protokół badania NCT00689351. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00689351>, październik 2013.
- [129] Wyniki badania NCT00689351. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00689351>, październik 2013.
- [130] Diez-Domingo J., Gurtman A., Bernaola E. et al. Safety and immunogenicity of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy infants and toddlers receiving routine vaccinations in Spain [abstract P529]. Poster presented at the 27<sup>th</sup> annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), June 9–13, 2009, Brussels, Belgium. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28: e167–168.
- [131] Protokół badania NCT00368966. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00368966>, październik 2013.
- [132] Wyniki badania NCT00368966. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00368966>, październik 2013.
- [133] Snape M.D., Klinger C.L., Daniels E.D. et al. Immunogenicity and reactogenicity of a 13-valent-pneumococcal conjugate vaccine administered at 2, 4, and 12 months of age: a double-blind randomized active-controlled trial. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29: e80-90.

## 14. Bibliografia

---

- [134] Protokół badania NCT00384059. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00384059>, październik 2013.
- [135] Wyniki badania NCT00384059. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/results/NCT00384059>, październik 2013.
- [136] Esposito S., Tansey S., Thompson A. Safety and immunogenicity of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to those of a 7-valent pneumococcal conjugate vaccine given as a three-dose series with routine vaccines in healthy infants and toddlers. *Clin. Vaccine Immunol.* 2010; 17: 1017-1026.

### Porównanie szczepionki Prevenar 13® (13vPnC+80) ze szczepionką prototypową (13vPnC-80)

- [137] Prevenar 13. Pre-meeting package for VRBPAC Meeting. November 18, 2009 (zawiera wyniki badania klinicznego 6096A1-009).
- [138] Protokół badania klinicznego 6096A1-009. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00366548>, październik 2013.

### Porównanie szczepionki Prevenar 13® komercyjnie produkowanej ze szczepionką stosowaną w badaniach

- [139] Gadzinowski J., Albrecht P., Hasiec B. et al. Phase 3 trial evaluating the immunogenicity, safety, and tolerability of manufacturing scale 13-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 2011; 29: 2947-55.
- [140] Protokół badania NCT00464945. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00464945>, październik 2013.

### Porównanie szczepionki Synflorix® komercyjnie produkowanej ze szczepionką stosowaną w badaniach

- [141] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-048. Non-inferiority of a commercial lot of the pneumococcal vaccine GSK1024850A compared to a clinical lot. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [142] Protokół badania NCT00808444. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00808444>, październik 2013.
- [143] Wyniki badania NCT00808444. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00808444>, październik 2013.
- [144] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-049 BST:048. Evaluation of immunological persistence following 3-dose priming with GSK Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine in study 111654 and safety and immunogenicity following a booster dose of the same vaccine. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [145] Protokół badania NCT01119625. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01119625>, październik 2013.
- [146] Wyniki badania NCT01119625. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01119625>, październik 2013.

### Porównanie szczepionki 11-PHiD-CV z adjuwantem vs bez adjuwantu

- [147] Wuorimaa T.K., Dagan R., Bailleux F. et al. Functional activity of antibodies after immunization of Finnish and Israeli infants with an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Vaccine.* 2005; 23: 5328-5332.
- [148] Dagan R., Kayhty H., Wuorimaa T. et al. Tolerability and immunogenicity of an eleven valent mixed carrier *Streptococcus pneumoniae* capsular polysaccharide-diphtheria toxoid or tetanus protein conjugate vaccine in Finnish and Israeli infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2004; 23: 91-98.
- [149] Wuorimaa T., Dagan R., Väkeväinen M. et al. Avidity and subclasses of IgG after immunization of infants with an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine with or without aluminum adjuvant. *J. Infect. Dis.* 2001; 184: 1211-1215.

## **B. Badania o niższej wiarygodności**

### 11-PHiD-CV - badania bez grupy kontrolnej

- [150] Capeding M.Z., Puumalainen T., Gepanayao C.P. et al. Safety and immunogenicity of three doses of an eleven-valent diphtheria toxoid and tetanus protein--conjugated pneumococcal vaccine in Filipino infants. *BMC Infect. Dis.* 2003; 3: 17.
- [151] Puumalainen T., Ekström N., Zeta-Capeding R. et al. Functional antibodies elicited by an 11-valent diphtheria-tetanus toxoid-conjugated pneumococcal vaccine. *J. Infect. Dis.* 2003; 187: 1704-1708.
- [152] Puumalainen T., Dagan R., Wuorimaa T. et al. Greater antibody responses to an eleven valent mixed carrier diphtheria- or tetanus-conjugated pneumococcal vaccine in Filipino than in Finnish or Israeli infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003; 22: 141-149.

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

- [153] Puumalainen T., Zetata-Capeding M.R., Kayhty H. et al. Antibody response to eleven-valent tetanus and diphtheria conjugated pneumococcal vaccine in Filipino infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2002; 21: 309–314.
- [154] Olander R.M., Wuorimaa T., Kayhty H. et al. Booster response to the tetanus and diphtheria toxoid carriers of 11-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults and toddlers. *Vaccine.* 2001; 20: 336-341.
- [155] Wuorimaa T.K., Dagan R., Eskola J. et al. Tolerability and immunogenicity of an 11-valent pneumococcal conjugate vaccine in healthy toddlers. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2001; 20: 272–277.

#### Prevenar<sup>®</sup>

- [156] Esposito S., Lizioli A., Lastrico A. et al. Impact on respiratory tract infections of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months of age. *Respir. Res.* 2007; 8: 12-21.
- [157] Käyhty H., Ahman H., Eriksson K. et al. Immunogenicity and tolerability of a heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 12 months of age. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2005; 24: 108-114.
- [158] Pelton S.I., Weycker D., Klein J.O. et al. 7-Valent pneumococcal conjugate vaccine and lower respiratory tract infections: effectiveness of a 2-dose versus 3-dose primary series. *Vaccine.* 2010; 28: 1575-1582.
- [159] Rodenburg G.D., van Gils E.J., Veenhoven R.H. et al. Comparability of antibody response to a booster dose of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine in infants primed with either 2 or 3 doses. *Vaccine.* 2010; 28: 1391-1396.
- [160] Stoecker C., Hampton L.M., Moore M.R. 7-Valent pneumococcal conjugate vaccine and otitis media: effectiveness of a 2-dose versus 3-dose primary series. *Vaccine.* 2012; 30(44): 6256-6262.

#### Synflorix<sup>®</sup> - kontynuacje badań (schemat szczepień 3+1)

- [161] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-041 BST: 007 (Y1). Long-term follow-up study to assess antibody persistence in children previously vaccinated with four doses of pneumococcal conjugate vaccine. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [162] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-041 BST: 007 (Y2). Assessment of long-term antibody persistence and immunological memory in children previously vaccinated with four pneumococcal conjugate vaccine doses and assessment of pneumococcal catch-up vaccination with GSK1024850A at 5 years of age. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [163] Protokół badania NCT00624819. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00624819>, październik c 2013.
- [164] Wyniki badania 10PN-PD-DIT-022. A phase IIIa open, randomised, controlled study to assess the safety, reactogenicity and immunogenicity induced by a booster dose of GlaxoSmithKline (GSK) Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine when co-administered with GSK Biologicals' measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine in children during their second year of life, previously vaccinated in infancy in the primary study 10PN-PD-DIT-001 (105553) with GSK Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [165] Vesikari T., Karvonen A., Lindblad N. et al. Safety and immunogenicity of a booster dose of the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae protein D conjugate vaccine coadministered with measles-mumps-rubella-varicella vaccine in children aged 12 to 16 months. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29: e47-56.
- [166] Protokół badania NCT00370227. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00370227>, październik 2013.
- [167] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-008 BST: 003. A phase IIIa, open, multicentre study to evaluate the immunological memory induced in healthy children following a 3-dose primary vaccination with either GSK Biologicals' 10-valent pneumococcal conjugate vaccine or Prevenar<sup>TM</sup> in study 10PN-PD-DIT-003 (105554), via the administration of a single booster dose of a 23-valent pneumococcal plain polysaccharide vaccine. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [168] Wyniki badania klinicznego 10PN-PD-DIT-061 EXT: 008 Y4. Long-term follow-up study to assess antibody persistence in children previously vaccinated with four doses of pneumococcal conjugate vaccine. [www.gsk-clinicalstudyregister.com](http://www.gsk-clinicalstudyregister.com), październik 2013.
- [169] Protokół badania NCT00907777. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00907777>, październik 2013.

- [170] Knuf M., Pankow-Culot H., Grunert D. et al. Induction of immunologic memory following primary vaccination with the 10-valent pneumococcal nontypeable Haemophilus influenzae Protein D conjugate vaccine in infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2011; 31: e31-e36.

**C. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa**

- [171] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa - Prevenar®.
- [172] Charakterystyka Produktu Leczniczego - Prevenar®.
- [173] Mahajan D., Menzis R., Cook J. et al. Supplementary report: surveillance of adverse events following immunisation among children aged less than 7 years in Australia, 1 January to 30 June 2010. *CDI.* 2011; 35: 21-28.
- [174] Center K.J., Hansen J.R., Lewis E. et al. Lack of association of Kawasaki disease after immunization in a cohort of infants followed for multiple autoimmune diagnoses in a large, phase-4 observational database safety study of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine: lack of association between Kawasaki disease and seven-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2009; 28: 438-440.
- [175] FDA, Food and Drug Administration, [www.fda.gov](http://www.fda.gov), październik 2013.

**D. Opracowania wtórne (raport HTA)**

- [176] Raport FDA (brak daty). Clinical review od amendment to product license application. Prevenar®.

**E. Publikacje wykorzystane w części opisowej analizy klinicznej**

- [177] WHO, World Health Organization. WHO Workshop on Standardization of Pneumococcal Opsonophagocytic Assay. 2007. Geneva, Switzerland, 25-26 January.
- [178] Siber G.R., Chang I., Baker S., et al. Estimating the protective concentration of anti-pneumococcal capsular polysaccharide antibodies. *Vaccine*, 2007; 25(19): 3816 - 3826.
- [179] Jódar L., Butler J., Carlone G., et al. Serological criteria for evaluation and licensure of new pneumococcal conjugate vaccine formulations for use in infants. *Vaccine*, 2003; 21(23): 3265 - 3272.
- [180] Heikkinen T. development of acute otitis media during upper respiratory tract infection. *Pediatr Infect Dis J*, 1994; 13: 659 - 661.
- [181] Kennedy B.J., Novotny L.A., Jurcisek J.A. et al. Passive transfer of antiserum specific for immunogens derived from a nontypeable Haemophilus influenzae adhesin and lipoprotein D prevents otitis media after heterologous challenge. *Infect Immun*, 2000; 68: 2756 - 2765.
- [182] Koivunen P., Kontiokari T., Niemela M., et al. Time to development of acute otitis media during an upper respiratory tract infection in children. *Pediatr Infect Dis J*, 1999; 18: 303 - 305.
- [183] Hausdorf W.P., et al. Do pneumococcal conjugate vaccines provide any cross-protection against serotype 19A? *BMC Pediatrics*, 2010; 10: 1 - 7.
- [184] EMA. Raport oceny szczepionki Synflorix. 2009.
- [185] Whitney C.G., Farley M.M., Hadler J. et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *NEJM*. 2003; 348: 1737-1746.
- [186] Albrecht P. Znaczenie oraz profilaktyka zakażeń pneumokokowych w populacji dziecięcej. *Prakt. Lek.* 2007 (26) s.11, 13-14, bibliogr. 22 poz., sum.
- [187] Kmiecik T., Otocka-Kmiecik T., Gorska-Ciebiada M. et al. Profilaktyka zakażeń pneumokokowych u ludzi w wieku podeszłym. *Geriatrics*. 2010; 4: 252-258.
- [188] Czerniak T., Szenborn L. Nowe szczepionki dopuszczone do obrotu w Polsce w latach 2008–2010. *Przew. Lek.* 2010; 5: 17-21.
- [189] Albrecht P., Patrzalek M., Kotowska M. et al. Kliniczne i praktyczne efekty szczepień skoniugowaną szczepionką pneumokokową w zapobieganiu inwazyjnej chorobie pneumokokowej, zapaleniom płuc i ucha środkowego u dzieci w świetle doświadczeń światowych i polskich. *Pediatr. Pol.* 2009; 84(1): 3-12.

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

- [190] Żydak J., Nowicka E., Sebiguli-Marishekome A. et al. Inwazyjna choroba pneumokokowa – zapobieganie i leczenie. *Lekarz*. 2008; 5: 96-108.
- [191] Talarek E., Duszczyk E. Szczepienia przeciw pneumokokom - terażniejszość i przyszłość. *Zakażenia*. 2009; 9 (2) s.108-111, tab., bibliogr. 21 poz., sum.
- [192] Albrecht P., Hryniewicz W., Kuch A. et al. Rekomendacje postępowania w zakażeniach bakteryjnych ośrodkowego układu nerwowego. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczno-profilaktyczne. Warszawa 2011.
- [193] Dobrzańska A., Chybicka A., Grzesiowski P., et al. Stanowisko Grupy Ekspertów w sprawie szczepienia dzieci przedwcześnie urodzonych oraz z małą urodzeniową masą ciała. *Postępy Neonatologii*, 2/2010.
- [194] Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 29 października 2013 roku w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2013. [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2012/78/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2012/78/akt.pdf), październik 2013.
- [195] Radzikowski A. Albrecht P. 10-walentna szczepionka przeciw pneumokokowa skoniugowana z białkiem D z nietypowej pałeczki hemofilnej (PHiD-CV). Nowa koncepcja – perspektywa na przyszłość? *Pediatrya Polska*. 2011; 86: 360-371.
- [196] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Synflorix®.
- [197] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Prevenar 13®.

## **F. Literatura dotycząca metod statycznych wykorzystanych w analizie klinicznej**

### Synteza jakościowa i ilościowa

- [198] Egger M., Smith G.D., Altman D.G., eds. *Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context*. London, England: BMJ Publishing Group; 2001.
- [199] Normand S.L. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Stat Med*. 1999 Feb 15;18(3): 321 - 359.
- [200] Hasselblad V., McCrory D.C. Meta-analytic tools for medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1995 Jan-Mar;15(1): 81 - 96.
- [201] Sutton A.J., Abrams K.R., Jones D.R., Sheldon T.A., Song F. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. John Wiley & Sons, 2000, Baffins Lane.
- [202] Whitehead A. *Meta-Analysis Of Controlled Clinical Trials*. John Wiley & Sons, 2002
- [203] Leandro G. *Meta-analysis in Medical Research: The handbook for the understanding and practice of meta-analysis*. Blackwell Publishing Ltd. 2005.
- [204] Hartung J., Knapp .G, Sinha B.K. *Statistical Meta-Analysis with Applications* John Wiley & Sons, 2008.
- [205] Bohning D., Rattanasiri S., Kuhnert R. *Meta-analysis of Binary Data Using Profile Likelihood*. Chapman & Hall/CRC, 2008.
- [206] Hedges L.V. Distribution theory for Glass's estimator of effect size and related estimators. *Journal of Educational Statistics*, 1981. 6 (2): 107 – 128.
- [207] White I.R, Thomas J. Standardized mean differences in individually-randomized and cluster-randomized trials, with applications to meta-analysis. *Clin Trials*. 2005; 2(2): 141 - 151.
- [208] Tian L., Cai T., Pfeffer M.A., Piankov N., Cremieux P.Y., Wei L.J. Exact and efficient inference procedure for meta-analysis and its application to the analysis of independent 2 x 2 tables with all available data but without artificial continuity correction. *Biostatistics*. 2009 Apr; 10(2): 275 - 281.
- [209] Hannah R. Rothstein (Editor), Alexander J. Sutton (Editor), Michael Borenstein (Editor). *Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments*. John Wiley & Sons, 2005.
- [210] Rebecca DerSimonian, Raghu Kacker. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: An update. *Contemporary Clinical Trials*, 28; 2007; 105 – 114.
- [211] Opis metody dotyczącej przeprowadzenia meta-analizy badań o niższej wiarygodności (bez grupy kontrolnej): synteza ilościowa z uwzględnieniem zakresu niepewności każdego wyniku (tzw. meta-analiza proporcji), [http://www.statsdirect.com/help/meta\\_analysis/proportion\\_meta\\_analysis.htm](http://www.statsdirect.com/help/meta_analysis/proportion_meta_analysis.htm), październik 2013.

Ekstrakcja informacji z badań klinicznych

- [212] Sheskin D.J.: Handbook of parametric and nonparametric statistical procedures. 4th edition, Chapman & Hall/CRC, Boca Raton, 2007.
- [213] Parmar M.K., Torri V., Stewart L. Extracting summary statistics to perform meta-analyses of the published literature for survival endpoints. *Stat Med.* 1998 Dec 30; 17(24): 2815 - 2834.
- [214] Case L.D., Kimmick G., Paskett E.D., Lohman K., Tucker R. Interpreting measures of treatment effect in cancer clinical trials. *Oncologist.* 2002; 7(3): 181 - 187.
- [215] Hozo S.P., Djulbegovic B., Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol.* 2005 Apr 20; 5(1): 13.
- [216] Newman S.C. Biostatistical methods in epidemiology. John Wiley & sons, Inc, 2001.
- [217] Miller D.K., Homan S.M. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making* 1994; 14: 52 - 58.
- [218] Bland J.M., Kerry S.M. Statistics notes. Weighted comparison of means. *BMJ.* 1998 Jan 10; 316(7125): 129.
- [219] Snapinn S.M. Noninferiority trials. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2000; 1(1): 19 – 21.
- [220] D'Agostino R.B., Massaro J.M., Sullivan L.M. Non-inferiority trials: design concepts and issues - the encounters of academic consultants in statistics. *Stat Med.* 2003 Jan 30; 22(2): 169 - 186.
- [221] Chow S.C., Liu J.P. Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies (Wiley Series in Probability and Statistics). John Wiley & Sons, 2004.
- [222] Gajewski P., Jaeschke R., Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. *Medycyna Praktyczna.* 2008.

**G. Inne**

- [223] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [224] Wells G.A., Shea B., O'Connell D. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. <http://www.medicine.mcgill.ca/rtamblyn/Readings%5CThe%20Newcastle%20-%20Scale%20for%20assessing%20the%20quality%20of%20nonrandomised%20studies%20in%20meta-analyses.pdf>, październik 2013.

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

## 15. Spis tabel, wykresów, schematów

### Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie badań pierwotnych wykorzystanych w ramach analizy klinicznej włączonych do niniejszego załącznika do analizy klinicznej.....	16
Tabela 2. Charakterystyka analizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa szczepionki przeciw pneumokokowej PHiD-CV i jej wersji prototypowej 11-PHiD-CV, szczepionki przeciw pneumokokowej PCV13 i jej wersji prototypowej oraz szczepionki PCV7 w ramach profilaktyki zakażeń pneumokokowych.....	17
Tabela 3. Analiza immunogenności szczepionki 13vPnC+P80 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki prototypowej 13vPnC-P80 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) [137]......	23
Tabela 4. Analiza immunogenności szczepionki 13vPnC+P80 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki prototypowej 13vPnC-P80 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) [137]......	24
Tabela 5. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki 13vPnC+P80 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki prototypowej 13vPnC-P80 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane; okres obserwacji 4 dni [n (%)] [137]......	25
Tabela 6. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki 11-PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do placebo (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których zdiagnozowano zapalenie płuc [1]......	29
Tabela 7. Analiza immunogenności szczepionki 11-PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do placebo (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu: 6A. i 19A.) (analiza PP) [3]......	30
Tabela 8. Analiza wpływu szczepionki 11-PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do placebo (3 dawki) na nosicielstwo pneumokoków – liczba i odsetek dzieci, u których wykryto serotypy pneumokoków [4]......	31
Tabela 9. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki 11-PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do placebo (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło określone działanie niepożądane w ciągu 7 dni od szczepienia w ocenie rodziców/opiekunów. ....	31
Tabela 10. Analiza immunogenności szczepionki 11-PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokoków (zastosowanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B: 3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) w wieku 7 miesięcy życia [8]. ....	33
Tabela 11. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki 11-PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B: 3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło działanie niepożądane w ciągu 8 dni od szczepienia [8]......	34
Tabela 12. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki 11-PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A: 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło zapalenie ucha środkowego [10]......	37
Tabela 13. Analiza wpływu szczepionki 11-PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A: 4 dawki) na ryzyko nosicielstwa pneumokoków – liczba i odsetek dzieci, u których potwierdzono w surowicy krwi lub nosogardzieli (15.-18. miesiąc życia) występowanie jakiegokolwiek serotypu pneumokokowego zawartego w szczepionce 11-PHiD-CV: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. (nie brano pod uwagę serotypu 3.); analiza <i>per protocol</i> [10]......	38
Tabela 14. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki 11-PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu A: 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane w okresie obserwacji 21 miesięcy. ....	39
Tabela 15. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (DTaP); 3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (analiza <i>per protocol</i> ). ....	47
Tabela 16. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepionka przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi (DTaP); 3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane po szczepieniu w okresie 4 dni obserwacji [42]......	49
Tabela 17. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw meningokokom (MCV) [13]-[14], [15], [23] lub szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV) [33], [34]; 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których analizowano poszczególne punkty końcowe. ....	53
Tabela 18. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw meningokokom (MCV) [16], [26] lub szczepionki przeciw wirusowemu	

zapaleniu wątroby typu B (HBV) [32], [35]; 4 dawki) – n - liczba epizodów zapalenia ucha środkowego; N - liczba zaszczepień. ....	55
Tabela 19. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV); 4 dawki) – ryzyko wystąpienia epizodu nawrotu ostrego zapaleniem ucha środkowego (analiza <i>intention-to-treat</i> ) [40].....	56
Tabela 20. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV); 4 dawki) – ryzyko tympanostomii u dzieci z ostrym zapaleniem ucha środkowego w wieku 2-13 lat; n – liczba dzieci, u których tympanostomia była konieczna, N – liczba zaszczepionych dzieci (analiza <i>intention-to-treat</i> i <i>per protocol</i> ) [41].....	57
Tabela 21. Analiza immunogenności oraz wpływu na nosicielstwo pneumokoków szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (zastosowanie szczepionki przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV) [30], [31], [36]; 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których analizowano poszczególne punkty końcowe. ....	58
Tabela 22. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV); 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło ciężkie działanie niepożądane. ....	59
Tabela 23. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepionka przeciw meningokokom (MCV) [13], szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV) [21], szczepionka przeciw odrze, śwince i różyczce (MMR) [20]; 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło zaczerwienienie w miejscu iniekcji szczepionki.....	60
Tabela 24. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepionka przeciw meningokokom (MCV) [13], szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV) [21]); 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił obrzęk w miejscu iniekcji szczepionki. ....	61
Tabela 25. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepionka przeciw meningokokom (MCV) [13], szczepionka przeciw odrze, śwince, różyczce (MMR) [20], szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B [21]; 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po kolejnych szczepieniach.....	63
Tabela 26. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (szczepionka przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B (HBV) [21], szczepionka przeciw meningokokom (MCV) [13], szczepionka przeciw odrze, śwince, różyczce (MMR) [20]; 4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane. ....	64
Tabela 27. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [46].....	69
Tabela 28. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $> 1,0 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [46].....	70
Tabela 29. Analiza wpływu szczepionki PCV7 (3 dawki) w porównaniu z PCV7 (2 dawki) na nosicielstwo pneumokoków – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciw antygenom pneumokokowym serotypu: 6B., 19F., 23F.) [47].....	71
Tabela 30. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których zdiagnozowano inwazyjną chorobę pneumokokową [17]. ....	76
Tabela 31. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500 g w porównaniu do dzieci o prawidłowej masie urodzeniowej, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [17]. ....	77
Tabela 32. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci urodzonych przedwcześnie przed 38. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,15 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [17]. ....	78
Tabela 33. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły działania niepożądane w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 38. tygodniem ciąży w ciągu 48 godzin obserwacji [17].....	79
Tabela 34. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły działania niepożądane w populacji dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500 g w ciągu 48 godzin obserwacji [17]. ....	80
Tabela 35. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły działania niepożądane w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 38. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych o czasie w ciągu 48 godzin obserwacji [17].....	80
Tabela 36. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły działania niepożądane w populacji dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500 g w porównaniu do dzieci o prawidłowej masie urodzeniowej w ciągu 48 godzin obserwacji [17].....	81
Tabela 37. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych co najmniej w 37. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły	



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [49].....	82
Tabela 38. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (2 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych co najmniej w 37. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [50].....	84
Tabela 39. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych w co najmniej 37. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [50].....	84
Tabela 40. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 37. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych w co najmniej 37. tygodniu ciąży – działania niepożądane (N – liczba dzieci poddanych szczepieniu; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiło określone działanie niepożądane); okres obserwacji – 4 dni po każdym szczepieniu [n (%)] [50].....	85
Tabela 41. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych w 30.-34. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ [51]. ....	86
Tabela 42. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (4 dawki) w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych w 30.-34. tygodniu ciąży – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [51].....	87
Tabela 43. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych przed 30. tygodniem ciąży w porównaniu do dzieci urodzonych pomiędzy 30.-34. tygodniem ciąży – działania niepożądane (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone działania niepożądane); okres obserwacji – 5 dni po każdym szczepieniu [51].....	87
Tabela 44. Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PCV7 w porównaniu do braku szczepienia (analiza <i>per protocol</i> ) [52]....	90
Tabela 45. Analiza wpływu szczepionki PCV7 w porównaniu do braku szczepienia na ryzyko wykrycia w nosogardzieli serotypu pneumokokowego obecnego w szczepionce [53].....	92
Tabela 46. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [54]. ....	93
Tabela 47. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV7 w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV – działania niepożądane (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły określone działania niepożądane); okres obserwacji – 7 dni po każdym szczepieniu [n (%)] [54].....	94
Tabela 48. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV i leczonych przeciwwirusowo w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [55].....	95
Tabela 49. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV i nieleczonych przeciwwirusowo w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [55].....	95
Tabela 50. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone wirusem HIV, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) [55].....	96
Tabela 51. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV i leczonych przeciwwirusowo w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie $\geq 8$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 9V., 19F., 23F.) [55].....	97
Tabela 52. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 (3 dawki) w populacji dzieci zakażonych wirusem HIV i nieleczonych przeciwwirusowo w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie $\geq 8$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 9V., 19F., 23F.) [55].....	98
Tabela 53. Analiza immunogenności szczepionki PCV7 w populacji dzieci niezakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone wirusem HIV, w porównaniu do dzieci niezakażonych wirusem HIV – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie $\geq 8$ (przeciwno antygenom pneumokokowym serotypu: 9V., 19F., 23F.) [55].....	98
Tabela 54. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.).....	110
Tabela 55. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie $\geq 8$ (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.).....	115

Tabela 56. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A., 19A.).	119
Tabela 57. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) - liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie $\geq 8$ (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A., 19A.).	120
Tabela 58. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – wystąpienie bólu w miejscu iniekcji (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpił ból w miejscu iniekcji); okres obserwacji – 4 dni po każdej dawce szczepionki.	121
Tabela 59. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – zaczerwienienie w miejscu iniekcji (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiło zaczerwienienie w miejscu iniekcji); okres obserwacji – 4 dni po każdej dawce szczepionki.	122
Tabela 60. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – wystąpienie obrzęku w miejscu iniekcji (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpił obrzęk w miejscu iniekcji); okres obserwacji – 4 dni po każdej dawce szczepionki.	122
Tabela 61. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – wystąpienie ospałości (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiła ospałość); okres obserwacji – 4 dni po każdej dawce szczepionki.	123
Tabela 62. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – wystąpienie gorączki (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiła gorączka); okres obserwacji – 4 dni po każdej dawce szczepionki.	124
Tabela 63. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – wystąpienie drażliwości (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiła drażliwość); okres obserwacji – 4 dni po każdej dawce szczepionki.	125
Tabela 64. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – wystąpienie utraty apetytu (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiła utrata apetytu); okres obserwacji – 4 dni po każdej dawce szczepionki.	126
Tabela 65. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – wystąpienie ciężkich działań niepożądanych (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane); okres obserwacji – 3-5 miesięcy.	128
Tabela 66. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.).	130
Tabela 67. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie $\geq 8$ (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.).	134
Tabela 68. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A., 19A.).	137
Tabela 69. Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) - liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie $\geq 8$ (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A., 19A.).	138
Tabela 70. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane); okres obserwacji – 4 dni po 4. dawce szczepionki.	139
Tabela 71. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) (N – liczba zaszczepionych dzieci; n (%) – liczba (odsetek) dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane); okres obserwacji – 1 miesiąc.	141
Tabela 72. Wyniki dotyczące immunogenności szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia oraz dawki uzupełniającej w 2. roku życia.	142
Tabela 73. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.).	151
Tabela 74. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie $\geq 8$ (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 4., 5., 6B., 7F., 14., 18C., 19F., 23F.).	156
Tabela 75. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciwno antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. i 19A.).	159

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Tabela 76. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie $\geq 8$ (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. i 19A.).....	160
Tabela 77. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła bolesność w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po każdej dawce szczepionki...	161
Tabela 78. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiło zaczerwienienie w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po każdej dawce szczepionki. ....	162
Tabela 79. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił obrzęk w miejscu iniekcji; okres obserwacji – 4-15 dni po każdej dawce szczepionki. ....	163
Tabela 80. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła ospałość; okres obserwacji – 4-15 dni po każdej dawce szczepionki. ....	164
Tabela 81. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła utrata apetytu; okres obserwacji – 4-15 dni po każdej dawce szczepionki. ....	166
Tabela 82. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; okres obserwacji – 4-15 dni po każdej dawce szczepionki. ....	167
Tabela 83. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiła drażliwość; okres obserwacji – 4-15 dni po każdej dawce szczepionki.....	168
Tabela 84. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (3 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (3 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; okres obserwacji – 3-5 miesięcy.....	170
Tabela 85. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.).....	173
Tabela 86. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie $\geq 8$ (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. ....)	176
Tabela 87. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. i 19A.).....	178
Tabela 88. Analiza immunogenności szczepionki PCV13 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie $\geq 8$ (przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A. i 19A.).....	179
Tabela 89. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpił ból, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu iniekcji, ospałość, drażliwość, gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ , utrata apetytu; okres obserwacji – 4-15 dni po 4. dawce szczepionki.....	180
Tabela 90. Analiza profilu bezpieczeństwa szczepionki PCV13 (4 dawki) w porównaniu do szczepionki PCV7 (4 dawki) – liczba i odsetek dzieci, u których wystąpiły ciężkie działania niepożądane; okres obserwacji – 1 miesiąc po 4. dawce szczepionki.....	183
Tabela 91. Wyniki porównania szczepionki PCV13 ze szczepionką PCV7 w schemacie 3 dawek (szczepienie pierwotne) do 6. miesiąca życia i dawki uzupełniającej w 2. roku życia w zakresie immunogenności. ....	183
Tabela 92. Częstość występowania działań niepożądanych (na podstawie badań klinicznych) w zależności od układu narządów po zastosowaniu szczepionki przeciw pneumokokowej Prevenar® [172] w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. ....	190
Tabela 93. Podsumowanie najczęstszych działań niepożądanych związanych z zastosowaniem szczepionki Prevenar® [171], [175].....	191
Tabela 94. Wskaźnik częstości występowania działań niepożądanych występujących po podaniu szczepionek u dzieci poniżej 7. roku życia na podstawie danych zebranych w bazie ADRS w okresie od 1 stycznia do 30 czerwca 2010 roku [173]. ....	192
Tabela 95. Charakterystyka badania obserwacyjnego, post-marketingowego, dotyczącego zastosowania szczepionki przeciw pneumokokowej PCV7. ....	193
Tabela 96. Charakterystyka opracowania (badania) wtórnego. ....	194
Tabela 97. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: <i>Medline</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane</i> w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Prevenar® (PCV7) (data wyszukania: 21.10.2013). ....	223
Tabela 98. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV, w porównaniu do placebo w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	228
Tabela 99. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	229
Tabela 100. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	229
Tabela 101. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (11-PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. ....	230

Tabela 102. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (11-PHID-CV) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [10]-[12].	231
Tabela 103. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	231
Tabela 104. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych....	232
Tabela 105. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [20].	232
Tabela 106. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	233
Tabela 107. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [21].	233
Tabela 108. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	233
Tabela 109. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [22]-[31].	234
Tabela 110. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	234
Tabela 111. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [32]-[41].	235
Tabela 112. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	236
Tabela 113. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [42]-[43].	236
Tabela 114. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	237
Tabela 115. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [44]-[45].	238
Tabela 116. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w schemacie 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.	238
Tabela 117. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w trzech schematach podania 2+1 oraz 3+1 oraz 3+0 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [46]-[48].	239
Tabela 118. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w grupie ryzyka (dzieci przedwcześnie urodzone, dzieci z małą masą urodzeniową).	239
Tabela 119. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży).	239
Tabela 120. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży) [49].	240
Tabela 121. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży).	240
Tabela 122. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży) [50].	241
Tabela 123. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży).	241
Tabela 124. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży) [51].	242
Tabela 125. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do braku szczepienia w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci po przebyłym ostrym zapaleniu ucha środkowego).	242

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Tabela 126. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar <sup>®</sup> (PCV7) w porównaniu do braku szczepienia w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci po przebytych ostrym zapaleniu ucha środkowego) [52].....	242
Tabela 127. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar <sup>®</sup> (PCV7) w porównaniu do braku szczepienia w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym). .....	243
Tabela 128. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar <sup>®</sup> (PCV7) w porównaniu do braku szczepienia w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym) [53].....	243
Tabela 129. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar <sup>®</sup> (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci zakażone wirusem HIV). .....	243
Tabela 130. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar <sup>®</sup> (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci zakażone wirusem HIV) [54].....	244
Tabela 131. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar <sup>®</sup> (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka – zakażonych wirusem HIV.....	244
Tabela 132. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar <sup>®</sup> (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka – zakażonych wirusem HIV [55].....	245
Tabela 133. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	246
Tabela 134. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix <sup>®</sup> (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. ....	246
Tabela 135. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix <sup>®</sup> (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [141]-[143]; [144]-[146]. .....	248
Tabela 136. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13 <sup>®</sup> (13vPnC+P80) w porównaniu do szczepionki prototypowej Prevenar 13 <sup>®</sup> (13vPnC-P80) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	248
Tabela 137. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13 <sup>®</sup> (PCV13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. ....	248
Tabela 138. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13 <sup>®</sup> (PCV13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [139]-[140]. .....	249
Tabela 139. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	249
Tabela 140. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [150], [152], [153]. .....	250
Tabela 141. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	250
Tabela 142. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [151], [154], [155]. .....	251
Tabela 143. Charakterystyka badania klinicznego o niższej wiarygodności dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar <sup>®</sup> (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. ....	251
Tabela 144. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar <sup>®</sup> (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [156].....	251
Tabela 145. Charakterystyka badania klinicznego o niższej wiarygodności dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar <sup>®</sup> (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. ....	252
Tabela 146. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar <sup>®</sup> (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	252
Tabela 147. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar <sup>®</sup> (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [158]. .....	253
Tabela 148. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar <sup>®</sup> (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	253
Tabela 149. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar <sup>®</sup> (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.....	254
Tabela 150. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.....	257
Tabela 151. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych. ....	259

Tabela 152. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w porównaniu do szczepionki PCV7. ....	262
Tabela 153. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w porównaniu do szczepionki PCV7. ....	265
Tabela 154. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – badania bez grupy kontrolnej. ....	270
Tabela 155. Charakterystyka i wyniki badania o niższej wiarygodności dotyczącego 11-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (11-PHiD-CV). ....	271
Tabela 156. Charakterystyka i wyniki badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) - kontynuacja badań włączonych do analizy klinicznej (porównania szczepionek PHiD-CV vs PCV7). ....	276
Tabela 157. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności dotyczących 7-walentnej, skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (PCV7). ....	280
Tabela 158. Ocena badań klinicznych w skali <i>Jadad</i> dla badań włączonych do analizy klinicznej. ....	291
Tabela 159. Ocena badań klinicznych w skali <i>Jadad</i> dla badań włączonych do analizy klinicznej. ....	291
Tabela 160. Ocena badań klinicznych w skali <i>Jadad</i> dla badań. ....	291
Tabela 161. Ocena badań klinicznych w skali <i>Jadad</i> dla badań włączonych do analizy klinicznej. ....	292
Tabela 162. Ocena badań klinicznych w skali <i>Jadad</i> dla badań włączonych do analizy klinicznej. ....	292
Tabela 163. Formularz oceny wiarygodności badań. ....	292
Tabela 164. Formularz oceny wiarygodności badań. ....	293
Tabela 165. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę 11-PHiD-CV podawaną w schemacie 3+0 z placebo podawanym w schemacie 3+0. ....	295
Tabela 166. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę 11-PHiD-CV podawaną w schemacie 3+0 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych podawaną w schemacie 3+0. ....	296
Tabela 167. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę 11-PHiD-CV w schemacie 3+1 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1. ....	297
Tabela 168. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PCV7 podawaną w schemacie 3+0 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych podawaną w schemacie 3+0. ....	298
Tabela 169. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PCV7 podawaną w schemacie 3+1 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych podawaną w schemacie 3+1. ....	298
Tabela 170. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 podawaną w schemacie 3+1 ze szczepionką PCV7 podawaną w schemacie 2+1 w populacji ogólnej w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. ....	299
Tabela 171. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 w populacji ogólnej ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w grupie ryzyka (dzieci przedwcześnie urodzone, dzieci z małą masą urodzeniową). ....	300
Tabela 172. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 w populacji ogólnej ze szczepionką PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży). ....	301
Tabela 173. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 w populacji ogólnej ze szczepionką PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży). ....	301
Tabela 174. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 ze szczepionką PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży). ....	302
Tabela 175. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci po przebytych ostrym zapaleniu ucha środkowego). ....	303
Tabela 176. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 z brakiem szczepienia, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym). ....	303
Tabela 177. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 w populacji ogólnej ze szczepionką PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci zakażone wirusem HIV). ....	303
Tabela 178. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 w populacji ogólnej ze szczepionką PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci zakażone wirusem HIV). ....	304
Tabela 179. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 3+0 ze szczepionką PCV7 podawaną w schemacie 3+0/ 3+1. ....	305
Tabela 180. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PCV13 podawaną w schemacie 3+0 / 3+1 ze szczepionką PCV7 podawaną w schemacie 3+0 / 3+1. ....	306
Tabela 181. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PCV13 (13vPCN+P80) podawaną w schemacie 3+1 ze szczepionką prototypową PCV13 (13vPCN+P80) podawaną w schemacie 3+1. ....	308

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

## Spis wykresów

Wykres 1. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	310
Wykres 2. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	310
Wykres 3. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	311
Wykres 4. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	311
Wykres 5. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	312
Wykres 6. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	312
Wykres 7. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	313
Wykres 8. Ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych (szczepienie przeciw meningokokom; MCV) - okres obserwacji do 2. roku życia.314	
Wykres 9. Ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych (szczepienie przeciw meningokokom; MCV)- okres obserwacji do 2. roku życia. 314	
Wykres 10. Ryzyko wystąpienia epizodu zapalenia ucha środkowego; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych - okres obserwacji do 3. roku życia.....	314
Wykres 11. Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych (szczepienie przeciw meningokokom; MCV) - okres obserwacji do 2. roku życia.315	
Wykres 12. Ryzyko wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych (szczepienie przeciw meningokokom; MCV) - okres obserwacji 3 dni [21] lub 7 dni [32].....	316
Wykres 13. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.....	316
Wykres 14. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.....	316
Wykres 15. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.....	317
Wykres 16. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.....	317
Wykres 17. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.....	318
Wykres 18. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.....	318
Wykres 19. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.....	319
Wykres 20. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.....	319
Wykres 21. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po 1. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.....	320
Wykres 22. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po 2. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.....	320
Wykres 23. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po 3. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.....	321
Wykres 24. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ po 4. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.....	321
Wykres 25. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	322





Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Wykres 46. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie $\geq 8$ przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	332
Wykres 47. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie $\geq 8$ przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	333
Wykres 48. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie $\geq 8$ przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	333
Wykres 49. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki.....	334
Wykres 50. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki.....	334
Wykres 51. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.....	335
Wykres 52. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki.....	335
Wykres 53. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki.....	336
Wykres 54. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.....	336
Wykres 55. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki.....	337
Wykres 56. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki.....	337
Wykres 57. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.....	338
Wykres 58. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki.....	338
Wykres 59. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki.....	339
Wykres 60. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.....	339
Wykres 61. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki.....	340
Wykres 62. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki.....	340
Wykres 63. Ryzyko wystąpienia gorączki $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.....	341
Wykres 64. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki.....	341
Wykres 65. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki.....	342
Wykres 66. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.....	342
Wykres 67. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki.....	343
Wykres 68. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki.....	343
Wykres 69. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.....	344
Wykres 70. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 3-5 miesięcy po 3 dawkach szczepionki.....	344
Wykres 71. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	345
Wykres 72. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.....	345



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Wykres 93. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie $\geq 8$ przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	356
Wykres 94. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie $\geq 8$ przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	356
Wykres 95. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki. ....	357
Wykres 96. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki. ....	357
Wykres 97. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki. ....	358
Wykres 98. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki. ....	358
Wykres 99. Ryzyko wystąpienia gorączki; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki. ....	359
Wykres 100. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki. ....	359
Wykres 101. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki. ....	360
Wykres 102. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po 4. dawce szczepionki. ....	360
Wykres 103. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	361
Wykres 104. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	361
Wykres 105. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	362
Wykres 106. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	362
Wykres 107. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	363
Wykres 108. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	363
Wykres 109. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	364
Wykres 110. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	364
Wykres 111. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	365
Wykres 112. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	365
Wykres 113. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	366
Wykres 114. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	366
Wykres 115. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie $\geq 8$ przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	367



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Wykres 136. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].	377
Wykres 137. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].	378
Wykres 138. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].	378
Wykres 139. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].	379
Wykres 140. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].	379
Wykres 141. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].	380
Wykres 142. Ryzyko wystąpienia gorączki; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].	380
Wykres 143. Ryzyko wystąpienia gorączki; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].	381
Wykres 144. Ryzyko wystąpienia gorączki; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].	381
Wykres 145. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].	382
Wykres 146. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].	382
Wykres 147. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].	383
Wykres 148. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 3-5 miesięcy po 3 dawkach szczepionki.	383
Wykres 149. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	384
Wykres 150. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	384
Wykres 151. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	385
Wykres 152. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	385
Wykres 153. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	386
Wykres 154. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	386
Wykres 155. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	387

Wykres 156. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	387
Wykres 157. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	388
Wykres 158. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	388
Wykres 159. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	389
Wykres 160. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	389
Wykres 161. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie $\geq 8$ przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	390
Wykres 162. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie $\geq 8$ przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu. ....	390
Wykres 163. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki [100]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [99]. ....	391
Wykres 164. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki [100]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [99]. ....	391
Wykres 165. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki [100]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [99]. ....	392
Wykres 166. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki [100]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [99]. ....	392
Wykres 167. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki [100]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [99]. ....	393
Wykres 168. Ryzyko wystąpienia gorączki; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki [100]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [99]. ....	393
Wykres 169. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki [100]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [99]. ....	394
Wykres 170. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po 4. dawce szczepionki. ....	394

## Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Synflorix® (PHID-CV) stosowanego w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. ....	225
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Prevenar 13® (PCV13) stosowanego w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. ....	226
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Prevenar® (PCV7) stosowanego w profilaktyce zakażeń pneumokokowych. ....	227

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

## 16. Materiały dodatkowe

### 16.1. Przegląd medycznych baz danych

Przeprowadzono przeszukanie medycznych baz danych w odniesieniu do efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Prevenar® (skoniugowana przeciw pneumokokowa szczepionka 7-walentna, PCV7) stosowanego w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji ogólnej (dzieci zdrowe od ukończenia 6. tygodnia życia do ukończenia 5. roku życia) i w populacji dzieci z określonych grup ryzyka.

Szczegółowe informacje w zakresie metod przeprowadzonego przeszukiwania znajdują się w Analizie klinicznej. Poniżej przedstawiono jedynie tabelę ze strategią i wynikami wyszukiwania w zakresie pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) szczepionki PCV7. Pozostałe tabele znajdują się w zasadniczej części Analizy klinicznej.

Prevenar® jako wspólny komparator (wyszukiwanie w celu zidentyfikowania badań do porównania pośredniego szczepionek PHiD-CV z PCV13 oraz badań o niższej wiarygodności)

**Tabela 97. Strategia i wynik wyszukiwania w bazach: Medline, Embase, Cochrane w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Prevenar® (PCV7) (data wyszukania: 21.10.2013).**

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
<b>Technologia opcjonalna (Prevenar®)</b>				
#1	<i>Prevenar OR Prevenar<sup>1,3</sup> 'prevenar'/exp OR prevenar OR 'prevenar'/exp OR prevenar<sup>2</sup></i>	939	12 030	37
#2	<i>PCV-7 OR PCV7 PCV 7<sup>1,3</sup> 'pcv 7' OR pcv7 AND pcv AND 7<sup>2</sup></i>	199	322	38
#3	<i>Pneumococcal Vaccine OR Pneumococcal Vaccines<sup>1,3</sup> pneumococcal AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR pneumococcal AND ('vaccines'/exp OR vaccines)<sup>2</sup></i>	8 073	9 457	830
#4	<i>Pneumococcal Polysaccharide Vaccine OR Pneumococcal Polysaccharide Vaccines<sup>1,3</sup> pneumococcal AND ('polysaccharide'/exp OR polysaccharide) AND (vaccine'/exp OR vaccine) OR pneumococcal AND (polysaccharide'/exp OR polysaccharide) AND ('vaccines'/exp OR vaccines)<sup>2</sup></i>	7 076	2 524	305
#5	<i>pneumococcus vaccine OR pneumococcus vaccines<sup>1,3</sup> 'pneumococcus'/exp OR pneumococcus AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR 'pneumococcus'/exp OR pneumococcus AND (vaccines'/exp OR vaccines)<sup>2</sup></i>	5 377	14 072	96
#6	<i>pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine OR pneumococcal polysaccharide conjugate vaccines<sup>1,3</sup> pneumococcal AND ('polysaccharide'/exp OR polysaccharide) AND (conjugate'/exp OR conjugate) AND ('vaccine'/exp OR vaccine) OR pneumococcal AND ('polysaccharide'/exp OR polysaccharide) AND (conjugate'/exp OR conjugate) AND ('vaccines'/exp OR vaccines)<sup>2</sup></i>	957	1 062	174
#7	<i>pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (adsorbed) OR pneumococcal saccharide conjugated vaccine, adsorbed<sup>1</sup> pneumococcal AND ('polysaccharide'/exp OR polysaccharide) AND (conjugate'/exp OR conjugate) AND ('vaccine'/exp OR vaccine) AND adsorbed OR pneumococcal AND ('saccharide'/exp OR saccharide) AND conjugated AND vaccine, AND adsorbed<sup>2</sup> pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine adsorbed OR pneumococcal saccharide conjugated vaccine adsorbed<sup>3</sup></i>	10	6	1

## 16.1. Przegląd medycznych baz danych

Zapytanie	Słowa kluczowe/ deskryptory	PubMed <sup>1</sup>	Embase <sup>2</sup>	Cochrane <sup>3</sup>
#8	<i>pneumococcus polysaccharide vaccine OR pneumococcus polysaccharide vaccines</i> <sup>1,3</sup> 'pneumococcus'/exp OR pneumococcus AND ('polysaccharide'/exp OR polysaccharide) AND (vaccine'/exp OR vaccine) OR 'pneumococcus'/exp OR pneumococcus AND ('polysaccharide'/exp OR polysaccharide) AND ('vaccines'/exp OR vaccines) <sup>2</sup>	1 725	2 907	44
#9	<i>streptococcus pneumoniae vaccine OR streptococcus pneumoniae vaccines</i> <sup>1,3</sup> 'streptococcus'/exp OR streptococcus AND pneumoniae AND (vaccine'/exp OR vaccine) OR 'streptococcus'/exp OR streptococcus AND pneumoniae AND ('vaccines'/exp OR vaccines) <sup>2</sup>	8 265	6 562	313
#10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	8 872	15 078	859
#11	7-valent <sup>1,2</sup> '7 valent' <sup>1,3</sup>	879	1 100	153
#12	#10 AND #11	878	1 038	153
#13	#12*	196	149	120
#14	#13^	190	148	-

\* zastosowane filtry: baza PubMed = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; baza Embase = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; baza Cochrane = Cochrane Central Register of Controlled Trials, Word variations have been searched; ^ publikacje w językach: angielskim, niemieckim, francuskim, polskim.

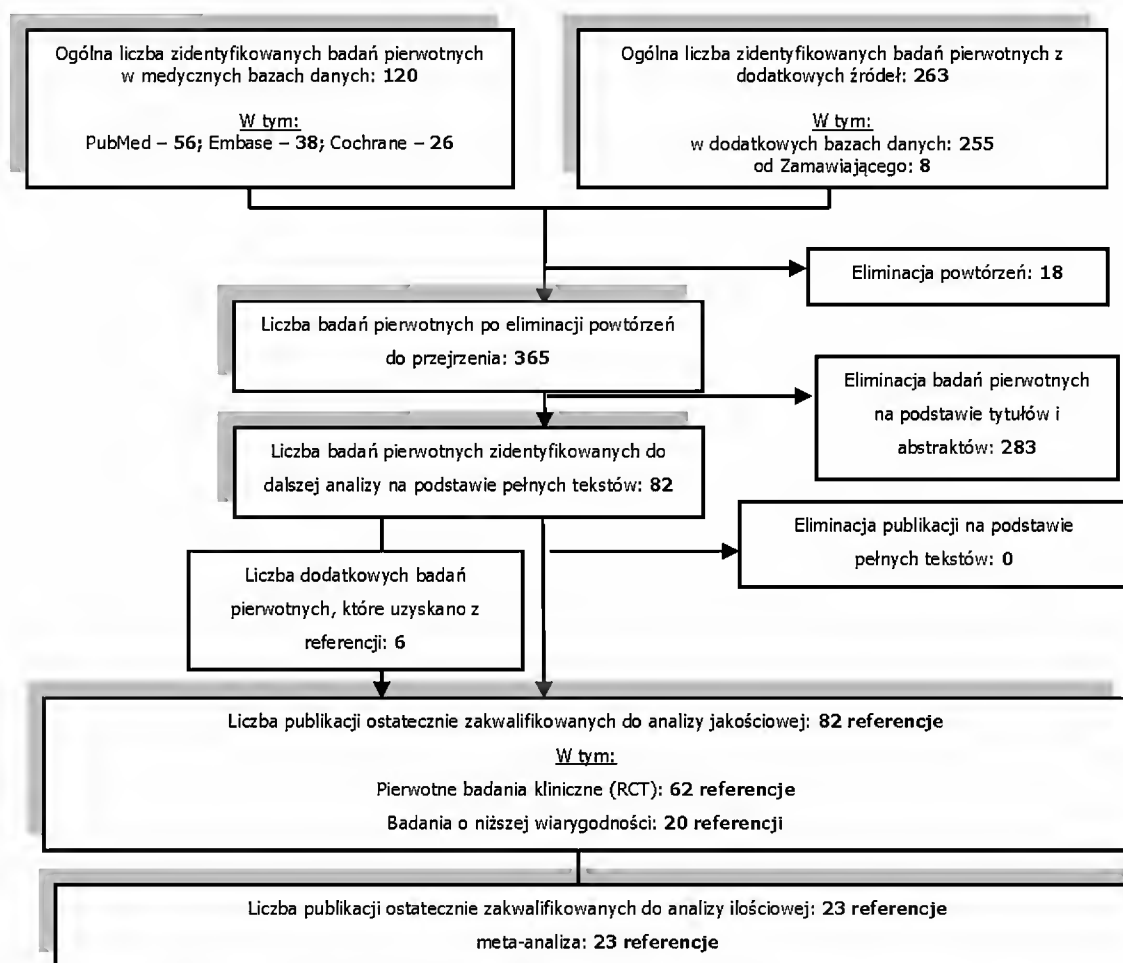
**Podsumowanie:** W wyniku przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono pierwotne badania kliniczne bezpośrednio porównujące skoniugowaną, przeciw pneumokokową szczepionkę 7-walentną Prevenar<sup>®</sup> ze skoniugowaną, przeciw pneumokokową szczepionką 10-walentną Synflorix<sup>®</sup>, ze skoniugowaną, przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną Prevenar 13<sup>®</sup> oraz szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych.

### 16.1.1. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie około dwóch tysięcy publikacji (w tym głównie powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych w poszczególnych bazach danych) dotyczących zastosowania szczepionek: PHiD-CV, 11-PHiD-CV, PCV7 oraz PCV13, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji ogólnej dzieci zdrowych i w populacji dzieci z grup ryzyka. Poniżej przedstawiono schematy (diagramy zgodne z zaleceniami *PRISMA*) obrazujące wyniki wyszukiwania w podstawowych medycznych bazach danych (*Medline*, *Embase* oraz *Cochrane*), w których zawierały się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (powtarzające się tytuły tych samych badań klinicznych). Strategia i wyniki wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych dla szczepionek PHiD-CV (11-PHiD-CV) oraz PCV13 znajdują się w zasadniczej części Analizy klinicznej.



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

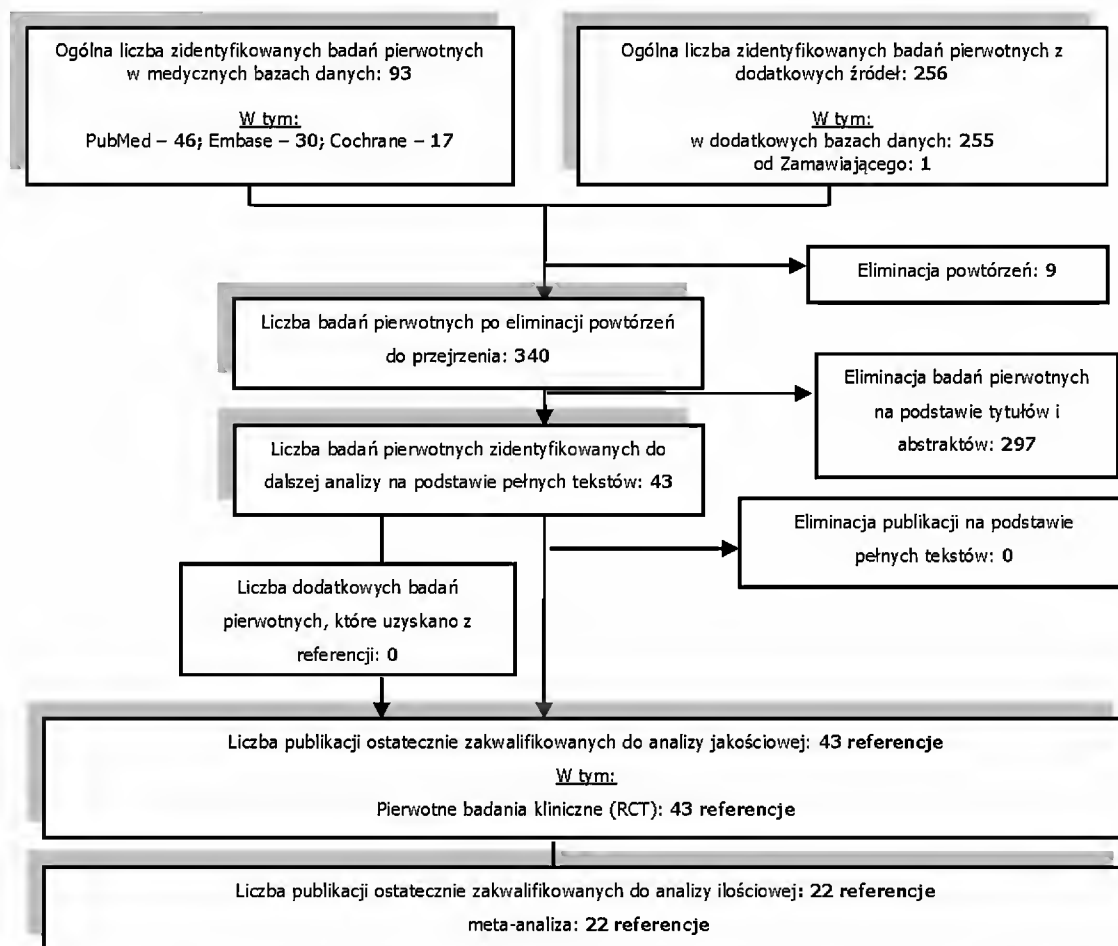


**Schemat 1. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Synflorix® (PHiD-CV) stosowanego w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych porównujących szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV7 [56]-[62], [63]-[65], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93] w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 oraz w schemacie szczepień 3+1, zidentyfikowano dodatkowo 2 opracowania wtórne [95], [96] i analizę zbiorczą [94] dotyczące wspomnianych badań. Odnaleziono również 2 randomizowane badania kliniczne porównujące szczepionkę 11-PHiD-CV z placebo [1]-[7] lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych [8] w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 oraz 2 randomizowane badania kliniczne porównujące szczepionkę 11-PHiD-CV ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 3+1 [9], [10]-[12], 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące szczepionkę PHiD-CV produkowaną komercyjnie ze szczepionką PHiD-CV stosowaną w badaniach klinicznych [141]-[146], 1 randomizowane badania kliniczne porównujące szczepionkę 11-PHiD-CV z adjuwantem oraz bez adjuwantu [147]-[149]. Zidentyfikowano również 2 badania o niższej wiarygodności, bez grupy

kontrolnej, w których dzieci szczepiono szczepionką 11-PHiD-CV [150]-[152], [153]-[155] oraz 3 kontynuacje badań, w których porównywano szczepionkę PHiD-CV z PCV7 [161]-[163], [164]-[166], [167]-[170].

### Prevenar 13<sup>®</sup> (PCV13) – pierwotne badania kliniczne

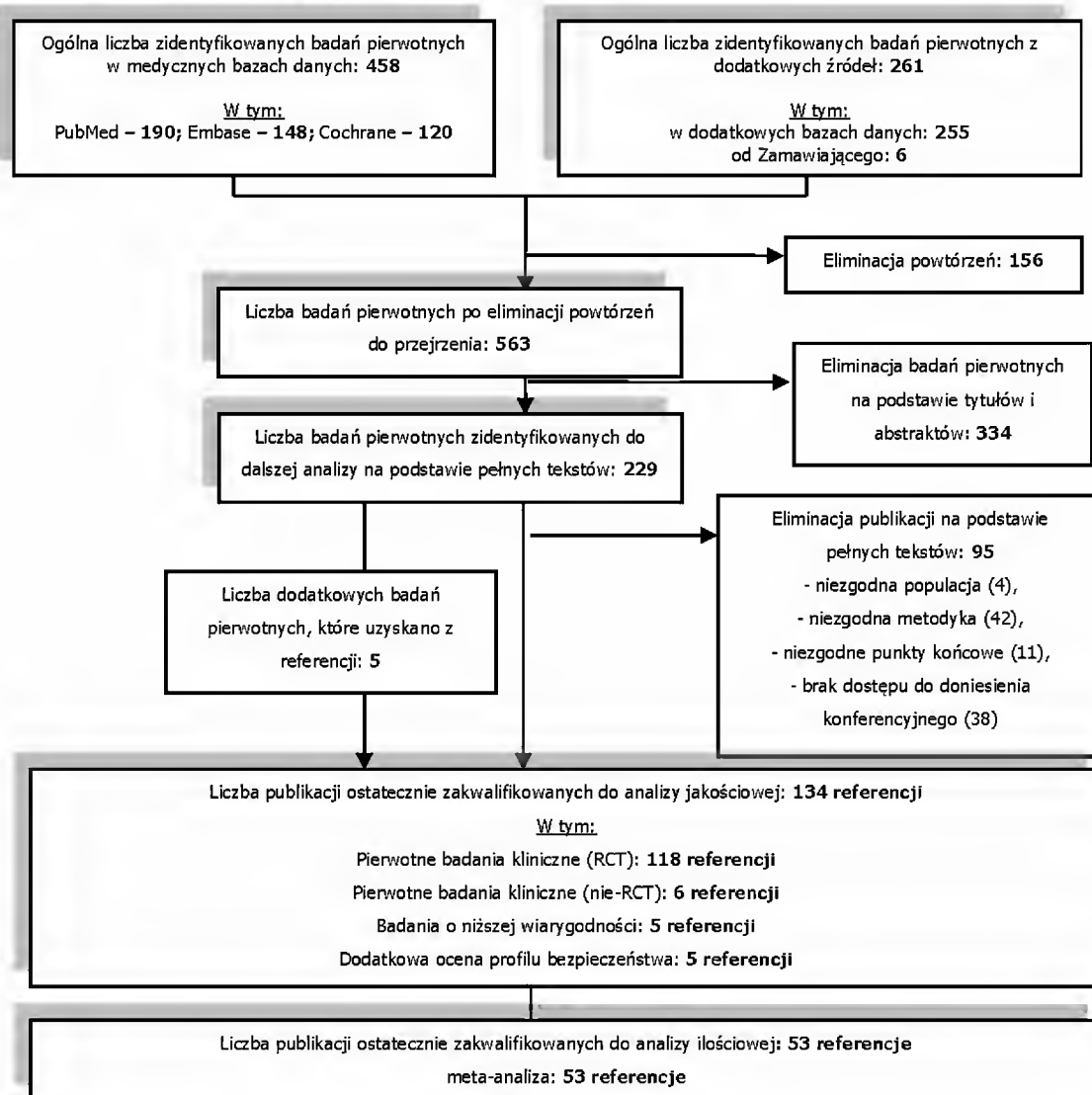


**Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Prevenar 13<sup>®</sup> (PCV13) stosowanego w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 12 randomizowanych badań klinicznych [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132] ([116], [133]-[135], [136] badań tych nie włączono do meta-analizy) z zastosowaniem szczepionki PCV13 stosowanej w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji ogólnej, które włączono do analizy. Zidentyfikowano również 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące prototypową szczepionkę PCV13 z komercyjną szczepionką PCV13 [137]-[138] oraz 1 randomizowane badanie kliniczne porównujące szczepionkę PCV13 produkowaną na niewielką skalę z komercyjną szczepionką PCV13 [139]-[140].

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

### Prevenar® (PCV7) – pierwotne badania kliniczne



**Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej/ immunogenności i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Prevenar® (PCV7) stosowanego w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 6 randomizowanych badań klinicznych porównujących szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV7 [56]-[62], [63]-[65], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93] w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 oraz w schemacie szczepień 3+1, zidentyfikowano dodatkowo 2 opracowania wtórne [95], [96] i analizę zbiorczą [94] dotyczące wspomnianych badań. Odnaleziono również 14 randomizowanych badań klinicznych [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [116], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132], [133]-[135], [136] z zastosowaniem szczepionki PCV7 w porównaniu ze szczepionką

16.1. Przegląd medycznych baz danych

16.2. Opis badań pierwotnych oraz charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniach włączonych do załącznika do analizy klinicznej

PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w schemacie trzydawkowym w populacji ogólnej w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 oraz w schemacie szczepień 3+1, które włączono do analizy. Ponadto, zidentyfikowano 7 badań klinicznych [17] (subanaliza badania [13]-[19]), [49], [50], [51], [52], [53], [54], [55], bezpośrednio porównujących szczepionkę PCV7 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych lub z brakiem szczepienia [17], [52], [53], oraz bezpośrednio porównujące szczepionkę PCV7 ze szczepionką PCV7 [49], [50], [51], [54], [55] (w różnych schematach oraz w różnych populacjach) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w określonych grupach ryzyka. Odnaleziono również 5 randomizowanych badań klinicznych porównujących szczepionkę PCV7 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych [13]-[19], [20], [21], [22]-[31], [32]-[41] w schemacie 3+1 oraz 2 randomizowane badania kliniczne porównujące szczepionkę PCV7 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych [42]-[43], [44]-[45] w schemacie szczepień pierwotnych 3+0. Zidentyfikowano także 1 randomizowane badanie kliniczne bezpośrednio porównujące szczepionkę PCV7 w schemacie 3+1 ze szczepionką PCV7 w schemacie 2+1 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w populacji ogólnej [46]-[48]. Ponadto, odszukano 4 badania o niższej wiarygodności [156]-[159] (2 badania retrospektywne [158], [159], 1 badanie obserwacyjne [156], 1 badanie opisowe [157], 1 badanie kliniczno-kontrolne [160]) oraz badanie o niższej wiarygodności [174], artykuł przeglądowy [173], Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa [171], Charakterystykę Produktu Leczniczego [172] i raport FDA [175] włączone do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa.

**Tabela zawierająca publikacje wykluczone, z podanym powodem wykluczenia, znajduje się w analizie klinicznej.**

## **16.2. Opis badań pierwotnych oraz charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniach włączonych do załącznika do analizy klinicznej**

Opisy badań pierwotnych porównujących szczepionkę PHiD-CV ze szczepionką PCV7 oraz szczepionkę PCV13 ze szczepionką PCV7 znajdują się w Aneksie do Analizy klinicznej.

**Tabela 98. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV, w porównaniu do placebo w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

[1]-[2] Lucero M. et al. 2009, [3] Soininen A. et al. 2009, [4] Vakevainen M. et al. 2010, [5] Ugpo J. et al. 2009, [6] Arcay J. et al. 2007; [7] Sanvictores D.H. et al. 2012		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, faza III, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp II.A. Ośrodki: 48 ośrodków na	Dzieci zdrowe w wieku <2 lat. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i> : N=12 194 <u>Grupa badana</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV11 N=6 098 <u>Grupa kontrolna</u> : dzieci otrzymujące placebo (sól fizjologiczną) N=6 096. <i>Populacja ITT</i> : N=12 191 <u>Grupa badana</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV11 N=6 097 <u>Grupa kontrolna</u> : dzieci otrzymujące placebo (sól fizjologiczną) N=6 094. <i>Populacja PPA</i> : N=12 031 <u>Grupa badana</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV11 N=6 013	<u>Okres leczenia</u> : podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji</u> : do 24. miesiąca życia lub wycofania z badania lub zgonu lub zakończenia badania 31 grudnia 2004 roku.  Oceniane punkty końcowe

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

<p>Filipinach. Ocena w skali <i>Jadad</i>: 5/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p><b>Grupa kontrolna:</b> otrzymujące placebo (sól fizjologiczną) N=6 018. <b>Schemat podania:</b> <b>Grupa badana:</b> PCV11 - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) + <b>dotychczasowe szczepionki</b>, podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia. <b>Grupa kontrolna:</b> placebo - szczepionka zawierająca sól fizjologiczną + <b>dotychczasowe szczepionki</b>, podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia. <b>Dotychczasowe szczepionki:</b> podawane domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia: PRP-T – szczepionka zawierająca antygeny błonicy, tężca, krztuśca i antygeny wirusa grypy typu b, doustna szczepionka przeciw polio, Hep B – szczepionka przeciw zapaleniu wątroby typu B, podawana podskórnie w 9. miesiącu życia szczepionka przeciw odrze, szczepionka przeciw gruźlicy była podawana dzieciom wcześniej nieszczepionym.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ryzyko wystąpienia zapalenia płuc,</li> <li>• ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby wywołanej przez serotypy pneumokoków zawartych w szczepionce,</li> <li>• minimalne stężenie ochronne przeciwciał (<math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g/mL}</math>),</li> <li>• ocena nosicielstwa pneumokoków,</li> <li>• średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rodzina pozostanie w obecnym miejscu zamieszkania przez 2 lata do grudnia 2004 roku,</li> <li>• zdrowe dzieci,</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>		<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zaszczepienie przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi,</li> <li>• występowanie gorączki powyżej <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math> mierzonej rektalnie,</li> <li>• występowanie choroby neurologicznej,</li> <li>• wcześniejsza hospitalizacja i/lub leczenie immunosupresyjne,</li> <li>• uczestnictwo w innym badaniu klinicznym.</li> </ul>
<p><b>Komentarz i ograniczenia badania</b></p> <p>Badanie randomizowane (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane (identycznie wyglądające strzykawki); nie podano charakterystyki populacji; 163 osoby wycofały się z udziału w badaniu: grupa badana N=85: wycofanie z badania przed przyjęciem szczepionki N=1, przyjęcie niepełnego schematu szczepień N=74, nieprzestrzeganie schematu szczepień N=4, nieprawidłowe leczenie N=3, wycofanie z badania w ciągu 14 dni po przyjęciu 3. dawki N=3; grupa kontrolna N=78: wycofanie z badania przed przyjęciem szczepionki z powodu naruszenia protokołu N=2, przyjęcie niepełnego schematu szczepień N=68, nieprzestrzeganie schematu szczepień N=2, wycofanie z badania w ciągu 14 dni po przyjęciu 3. dawki N=6.</p>		

**Tabela 99. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

<p>[8] Nurkka A. et al. 2004</p>		
<p>Typ badania</p> <p>RCT, faza II, pojedynczo zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 4 ośrodki w Finlandii.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 2/5. Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Populacja</p> <p>Dzieci zdrowe w wieku około 2 miesięcy życia. <b>Liczebność grup:</b> <i>Randomizowani:</i> N=154 <b>Grupa badana:</b> dzieci immunizowane szczepionką PCV11 w schemacie 3+1 N=51 <b>Grupa kontrolna:</b> dzieci immunizowane szczepionką PCV11 w schemacie 3+0 oraz szczepionką polisacharydową 23-walentną N=51 <b>Grupa kontrolna:</b> dzieci immunizowane szczepionką Energix-B® N=52.</p> <p><b>Schemat podania:</b> <b>Grupa badana:</b> PCV11 - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) + <b>dotychczasowe szczepionki</b>, podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia. <b>Grupa badana:</b> PCV11 - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) + <b>dotychczasowe szczepionki</b>, podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia w postaci szczepionki polisacharydowej 23-walentnej. <b>Grupa kontrolna:</b> Energix-B® - szczepionka zawierająca antygeny wirusa zapalenia wątroby typu B + <b>dotychczasowe szczepionki</b>, podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia w postaci szczepionki PCV11. <b>Dotychczasowe szczepionki:</b> podawane domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia: Infanrix-Polio + Hib – szczepionka zawierająca antygeny błonicy, tężca, krztuśca, polio i antygeny wirusa grypy.</p>	<p>Okres badania i obserwacji</p> <p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki. <b>Okres obserwacji:</b> 1 miesiąc (po podaniu szczepionki w 2., 7., 13.-16. miesiącu życia).</p> <p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy (<math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g/mL}</math>),</li> <li>• średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci,</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>		<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie podano.</li> </ul>
<p><b>Komentarz i ograniczenia badania</b></p> <p>Badanie randomizowane fazy II (nie podano metody randomizacji), pojedynczo zamaskowane (nie podano metody zamaskowania); nie podano charakterystyki populacji; żadna osoba nie wycofała się z udziału w badaniu.</p>		

**Tabela 100. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń**

**pneumokokowych.**

[9] Lucero M. et al. 2004			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA. Ośrodki: 6 ośrodków na Filipinach. Ocena w skali <i>Jadad</i> : 4/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.	Dzieci zdrowe w wieku 6-9 tygodni życia. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i> : N=180 Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką PCV11 w schemacie 3+0 N=60 Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką przeciw meningokokom w schemacie 3+0 N=60 Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką PCV11 w schemacie 1+0 N=60. Ukończyło badanie: N=168 Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką PCV11 w schemacie 3+0 N=57 Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką przeciw meningokokom w schemacie 3+0 N=56 Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką PCV11 w schemacie 1+0 N=55. Populacja PPA: N=166 Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką PCV11 w schemacie 3+0 N=56 Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką przeciw meningokokom w schemacie 3+0 N=56 Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką PCV11 w schemacie 1+0 N=54. Schemat podania: Grupa badana: PCV11 - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) + <u>dotatkowe szczepionki</u> , podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodni życia. Grupa kontrolna: MACV - szczepionka zawierająca antygeny meningokoków + <u>dotatkowe szczepionki</u> , podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia. Grupa kontrolna: PCV11 - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) + <u>dotatkowe szczepionki</u> , podawana domięśniowo w 18. tygodniu życia. <u>Dotatkowe szczepionki</u> : podawane domięśniowo w 6., 10., 14. miesiącu życia: Hib - szczepionka zawierająca antygeny wirusa grypy typu B, szczepionki przeciw gruźlicy, błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio i zapaleniu wątroby typu B, podawana domięśniowo w 9. miesiącu życia: szczepionka przeciw odrze.	Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 1 miesiąc (po podaniu szczepionki w 6., 18 tygodniu oraz w 9. miesiącu życia).	
		Osoby utracone z okresu badania i obserwacji • 12 osób: grupa badana N=3, grupa kontrolna (MACV) N=4, grupa kontrolna (PCV11) N=5.	Oceniane punkty końcowe • minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy ( $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ ), • aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie $\geq 8$ , • średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), • profil bezpieczeństwa.
		Kryteria włączenia • zdrowe dzieci, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.	Kryteria wykluczenia • nie podano.
	Komentarz i ograniczenia badania Badanie randomizowane (nie podano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (identyczne strzykawki); nie podano charakterystyki populacji; 12 osób wycofało się z udziału w badaniu: grupa badana N=3: zmiana miejsca zamieszkania N=1, naruszenie protokołu badania N=1, zgon N=1; grupa kontrolna (MACV) N=4: zmiana miejsca zamieszkania N=3, problemy z pobraniem krwi N=1; grupa kontrolna (PCV11) N=5: zmiana miejsca zamieszkania N=3, naruszenie protokołu badania N=1, wystąpienie poważnego działania niepożądanego N=1.		

**Tabela 101. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (11-PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

[10]-[12] Prymula R. et al. 2006, 2008, 2010		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA. Ośrodki: 50 ośrodków w Czechach i na Słowacji.	Dzieci zdrowe w wieku od 6 tygodni do 5 miesięcy życia. Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i> : N=4 968 Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=2 489 Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Havrix® N=2 479. Populacja PPA (profil bezpieczeństwa): N=4 955 Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® N=2 484 Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką Havrix® N=2 471. Populacja PPA (skuteczność kliniczna): N=4 907	Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 31 dni po przyjęciu szczepionki (kontakt utrzymywany do 25.-27. miesiąca życia).
		Oceniane punkty końcowe

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

<p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 4/5. Ocena w skali <i>GRADE</i>: wysoka.</p>	<p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Synflorix<sup>®</sup> N=2 455 <u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Havrix<sup>®</sup> N=2 452. <b>Schemat podania:</b> <u>Grupa badana</u>: Synflorix<sup>®</sup> - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) + <u>dotatkowe szczepionki</u>, podawana domięśniowo w 3., 4., 5. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna</u>: Havrix<sup>®</sup> - szczepionka zawierająca antygeny wirusa zapalenia wątroby typu A, podawana domięśniowo w 3., 4., 5. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia. <u>Dotatkowe szczepionki</u>: podawane domięśniowo w 15.-18., miesiącu życia: Infanrix hexa<sup>®</sup> - toksoid błonicy, tężcowy, antygeny krztuścowe, wirusowego zapalenia wątroby typu B, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b. <b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 61 osób; grupa badana N=34, grupa kontrolna N=27.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego,</li> <li>• ryzyko wystąpienia epizodu klinicznego związanego z zapaleniem ucha środkowego,</li> <li>• ryzyko identyfikacji u dziecka serotypu pneumokokowego, który występował w szczepionce,</li> <li>• ryzyko identyfikacji u dziecka serotypu pneumokokowego, który nie występował w szczepionce,</li> <li>• średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w wieku od 6 tygodni do 5 miesięcy życia,</li> <li>• brak wcześniejszego szczepienia przeciw pneumokokowego,</li> <li>• brak stwierdzenia jakichkolwiek ostrych chorób przed włączeniem do badania,</li> <li>• uzyskanie pisemnej zgody na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>		<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie lub planowanie zastosowania niezarejestrowanego lub eksperymentalnego leku lub szczepionki w ciągu 30 dni przed właściwym badaniem,</li> <li>• wcześniejsze szczepienie przeciw pneumokokowe,</li> <li>• alergia lub reakcja nadwrażliwość na którykolwiek ze składników szczepionki,</li> <li>• występowanie gorączki powyżej 37,5°C lub ≥38°C w przypadku temperatury mierzonej rektalnie,</li> <li>• inne czynniki, które w opinii badacza mogące zaburzyć analizę wyników badania.</li> </ul>
<p><b>Komentarz i ograniczenia badania</b></p> <p>Badanie randomizowane (randomizacja komputerowa), podwójnie zamaskowane (nie podano sposobu zamaskowania); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 61 osób wycofało się z udziału w badaniu: <u>grupa badana</u> N=34: przyjmowanie szczepionek zakazanych w protokole badania N=5, naruszenie wymagań protokołu badania N=3, przyjmowanie leków zakazanych w protokole badania N=4, nieprzestrzeganie schematu szczepień N=3, nieobecność podczas wizyt kontrolnych N=19; <u>grupa kontrolna</u> N=27: przyjmowanie szczepionek zakazanych w protokole badania N=8, przyjmowanie leków zakazanych w protokole badania N=3, nieprzestrzeganie schematu szczepień N=4, nieobecność podczas wizyt kontrolnych N=12.</p>		

**Tabela 102. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix<sup>®</sup> (11-PHiD-CV) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [10]-[12].**

Parametr (szczepienia podstawowe)		Grupa badana PHiD-CV N=2 455	Grupa kontrolna N=2 452
Płeć, n (%)	chłopcy	1 257* (51,2%)	1 221* (49,8%)
	dziewczynki	1 198 (48,8%)*	1 231 (50,2%)*
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		14,1 ± 2,75	14,1 ± 2,75
Karmienie piersią >1 miesiąca, n (%)		2 065* (84,1%)	2 052* (83,7%)
Liczba dzieci w domu, średnia ± SD		1,4 ± 0,64	1,4 ± 0,67
Bytność poza domem co najmniej 2 razy w tygodniu		1 282* (52,2%)	1 260* (51,4%)

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 103. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar<sup>®</sup> (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

[13] Black S., et al. 2000, [14]-[15] Black S., et al. 2002, [16] Fireman B., et al. 2003, [17] Schinefield H., et al. 2002, [18] Black S., et al. 2007, [19] Hansen J., et al. 2006		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp	Dzieci zdrowe w wieku do 6 miesiąca życia, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom. Subpopulacja dzieci z niedowagą urodzeniową (>750 g i <2 500 g po urodzeniu) lub wcześniaki (poród między 32.-38. tygodniem ciąży). <b>Liczebność grup:</b> <i>Zrandomizowani:</i> N=37 868	<b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki. <b>Okres obserwacji:</b> do 3. roku życia. <b>Oceniane punkty końcowe</b>

16.2. Opis badań pierwotnych oraz charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniach włączonych do załącznika do analizy klinicznej

<p>IIA. Ośrodki: 23 ośrodki w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® N=18 927 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką zawierającą antygeny meningokokowe N=18 941. <b>Schemat podania:</b> <u>Grupa badana:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), w trzech dawkach w schemacie 3+1, podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia; w 12.-15. miesiącu życia dawka uzupełniająca. <u>Grupa kontrolna:</u> szczepionka zawierająca antygeny meningokokowe, w trzech dawkach w schemacie 3+1, podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia, w 12.-15. miesiącu życia dawka uzupełniająca. <b>Dodatkowe szczepionki:</b> podawane domięśniowo w 2., 4., 6., miesiącu życia: Infanrix hexa® - toksoid błonicy, tężcowy, antygeny krztuścowe, wirusowego zapalenia wątroby typu B, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b. <b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak danych.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapobieganie inwazyjnej chorobie pneumokokowej,</li> <li>• zapobieganie zapaleniu ucha środkowego,</li> <li>• zapobieganie zapaleniu płuc,</li> <li>• minimalne stężenie ochronne przeciwciał (≥0,15 µg/mL),</li> <li>• średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wcześniejszego szczepienia przeciw pneumokokowego,</li> <li>• dzieci zdrowe,</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>		<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowanie anemii sierpowatej,</li> <li>• zdiagnozowanie jakiegokolwiek chronicznego lub postępującego schorzenia,</li> <li>• upośledzona odporność,</li> <li>• przebyte wcześniej zakażenia pneumokokowe lub meningokokowe,</li> <li>• napady padaczkowe w przeszłości.</li> </ul>
<p><b>Komentarz i ograniczenia badania</b></p> <p>Badanie randomizowane (nie podano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (nie podano metody zamaskowania); brak charakterystyki populacji; brak danych dotyczących osób, które się wycofały z udziału w badaniu.</p>		

**Tabela 104. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7), w porównaniu do innej szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

[20] Black S., et al. 2006		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, otwarte, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, non-inferiority, podtyp IIA. Ośrodki: 4 ośrodki w Stanach Zjednoczonych. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 12-15 miesięcy. <b>Liczebność grup:</b> <i>Zrandomizowani</i> N=694 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką MMR + PCV7 N=347 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką MMR N=347. <b>Schemat podania:</b> <u>Grupa badana:</u> MMR + Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) podawana łącznie ze szczepionką zawierającą antygeny odrę, świnki i różyczki (brak danych o sposobie podania). <u>Grupa kontrolna:</u> MMR – szczepionka przeciw odrze, śwince i różyczce. <b>Dodatkowe szczepionki:</b> szczepionka przeciw wirusowi grypy typu b, szczepionka przeciw ospie. <b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 25 osób: 12/347 w grupie badanej; 13/347 w grupie kontrolnej.</li> </ul>	<p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki. <b>Okres obserwacji:</b> 6-9 tygodni po szczepieniu.</p> <p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• osiągnięcie zakładanej odpowiedzi odpornościowej po szczepieniu,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci w 12-15. miesiącu życia zaszczepione wcześniej szczepionką PCV7 oraz szczepionką przeciw wirusowi grypy typu b,</li> <li>• pisemna zgoda rodziców lub opiekunów prawnych na udział w badaniu.</li> </ul>		<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsze reakcje anafilaktyczne lub poważne działania niepożądane związane z podaniem szczepionki,</li> <li>• nadwrażliwość lub inne przeciwwskazania uniemożliwiające podanie szczepionek zastosowanych w badaniu,</li> <li>• ostre schorzenia prowadzące do zaburzenia w terminach szczepień,</li> <li>• wcześniejsze szczepienie na odrę, świnkę lub różyczkę oraz ospę wietrzną,</li> <li>• zaburzenia lub podejrzenia zaburzeń w odporności, w tym zakażenie wirusem HIV,</li> <li>• otrzymywanie leków obniżających odporność (immunosupresanty),</li> <li>• otrzymywanie immunoglobulin w ciągu 3. miesiący przed właściwym badaniem,</li> <li>• uczestniczenie w innym badaniu klinicznym.</li> </ul>
<p><b>Komentarz i ograniczenia badania</b></p> <p>Badanie randomizowane (nie podano metody randomizacji), otwarte; grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych ((patrz tabela z charakterystyką populacji); osoby utracone z obserwacji: 4/347 w grupie badanej; 3/347 w grupie kontrolnej; osoby rezygnujące z leczenia ogółem: 12/347 w grupie badanej; 13/347 w grupie kontrolnej; z powodu nietolerancji leczenia: 1/347 w grupie badanej; 0/347 w grupie kontrolnej.</p>		

**Tabela 105. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym**



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [20].**

Parametr (szczepienia podstawowe)		Grupa badana PCV7 N=347	Grupa kontrolna N=347
Płeć, n (%)	chłopcy	184 (53,0%)	172 (49,6%)
	dziewczynki	163 (47,0%)	175 (50,4%)
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		405,6 ± 38,8	410,4 ± 40,0
Rasa, n (%)	azjatycka	166 (47,8%)	156 (45,0%)
	inne	181 (52,2%)*	191 (55,0%)*

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 106. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

[21] Tichmann-Schumann I., et al. 2005		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, otwarte, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>non-inferiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 37 ośrodków w Niemczech. Ocena w skali <i>Jadad</i>: 2/5. Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 8-16 miesięcy, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: <i>Zrandomizowani</i>: N=345</p> <p><u>Grupa badana</u>: dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® i szczepionką Infanrix hexa® N=175,</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: dzieci immunizowane szczepionką Infanrix hexa® N=170.</p> <p><b>Schemat podania:</b></p> <p><u>Grupa badana</u>: Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) + szczepionka Infanrix hexa® - toksoid błoniczy, tężcowy, antygeny krztuścowe, wirusowego zapalenia wątroby typu B, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b, domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia; w 12.-23. miesiącu życia (średnio 13. miesiąc życia) dawka uzupełniająca.</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: Infanrix hexa®, w 2., 3., 4. miesiącu życia; w 12.-23. miesiącu życia (średnio 13. miesiąc życia) dawka uzupełniająca.</p> <p><b>Dodatkowe szczepionki:</b> Nie podano.</p>	<p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 1 miesiąc po szczepieniu (do 12.-23. miesiąca życia).</p>
		<p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 10 osób: 3/175 w grupie badanej; 7/170 w grupie kontrolnej.</li> </ul>
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci zdrowe i urodzone pomiędzy 36-42. tygodniem ciąży,</li> <li>• dzieci w wieku 8-16. tygodni życia,</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• uczestniczenie w innym badaniu klinicznym,</li> <li>• stwierdzenie wcześniejszego zachorowania na chorobę, przeciw której dziecko miało być szczepione w badaniu,</li> <li>• wcześniejsze szczepienie przeciw pneumokokowe lub inną szczepionką o podobnym składzie do szczepionki Infanrix hexa®,</li> <li>• stwierdzony postęp choroby neurologicznej lub napady padaczkowe oraz terapia immunosupresyjna,</li> <li>• otrzymywanie immunoglobulin albo preparatów krwiopochodnych po urodzeniu,</li> <li>• alergia na składniki szczepionki.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		
<p>Badanie randomizowane (nie podano metody randomizacji), otwarte; grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); osoby utracone z obserwacji: 1/175 w grupie badanej, 7/170 w grupie kontrolnej; osoby rezygnujące z leczenia ogółem: 0/175 w grupie badanej, 2/170 w grupie kontrolnej; z powodu nietolerancji leczenia: 0/175 w grupie badanej, 0/170 w grupie kontrolnej.</p>		

**Tabela 107. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [21].**

Parametr (szczepienia podstawowe)		Grupa PCV7 + Grupa kontrolna N=345
Płeć, n (%)	chłopcy	183 (53%)
	dziewczynki	162 (47%)
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		11,5 ± 2,51
Rasa, n (%)	kaukaska	328 (95%)
	inne	17 (5%)

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 108. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki**

16.2. Opis badań pierwotnych oraz charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniach włączonych do załącznika do analizy klinicznej

**Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

[22] Moulton L., et al. 2001, [23] O'Brien K., et al. 2003, [24], [25] O'Brien K., et al. 2007, [26] O'Brien K., et al. 2008, [27] O'Brien K., et al. 2001, [28]-[31] Millar E., et al. 2009, 2008, 2007, 2006		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA. Ośrodki: Brak danych. Ocena w skali <i>Jadad</i> : 4/5. Ocena w skali <i>GRADE</i> : wysoka.	Dzieci zdrowe w wieku 6 tygodni - 24 miesięcy, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom. <b>Liczebność grup:</b> <i>Zrandomizowani</i> : N=8 091 <i>Populacja ITT</i> : N=8 091 <u>Grupa badana</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV7 ogółem N=4 165, dzieci w wieku 6 tygodni - 7 miesięcy N=2 974, <u>Grupa kontrolna</u> : dzieci immunizowane szczepionką zawierającą antygeny meningokokowe ogółem N=3 926, dzieci w wieku 6 tygodni - 7 miesięcy N=2 818. <i>Populacja PP</i> : N=6 545 <u>Grupa badana</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV7 ogółem N=3 408, <u>Grupa kontrolna</u> : dzieci immunizowane szczepionką zawierającą antygeny meningokokowe ogółem N=3 137. <b>Schemat podania:</b> <u>Grupa badana</u> : <u>Prevenar®</u> - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia; w 12.-15. miesiącu życia dawka uzupełniająca. <u>Grupa kontrolna</u> : <u>szczepionka zawierająca antygeny meningokokowe</u> w 2., 4., 6. miesiącu życia; w 12.-15. miesiącu życia dawka uzupełniająca. <b>Dodatkowe szczepionki:</b> Nie podano.	Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: do ukończenia 2. roku życia.
	<b>Oceniane punkty końcowe</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego</li> <li>ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej,</li> <li>zmiany w stężeniu przeciwciał,</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	
<b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>1 500 osób: 734/4 165 w grupie badanej; 766/3 926 w grupie kontrolnej.</li> </ul>		
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci zdrowe,</li> <li>dzieci w wieku 6. tygodni - 24. miesiącu życia,</li> <li>brak wcześniejszego szczepienia przeciwko pneumokokom,</li> <li>pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionek,</li> <li>przeciwwskazania zawarte w charakterystyce szczepionek uniemożliwiające ich podanie dziecku,</li> <li>stan kliniczny dziecka, który w ocenie badaczy, mógłby wpłynąć na wyniki badania,</li> <li>umiarkowana lub poważna choroba z towarzyszącą lub nie gorączką.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		
Badanie randomizowane (randomizacja uwzględniała miejsce pochodzenia dzieci i związane z tym czynniki: status społeczno-ekonomiczny, ośrodki kliniczne, przedszkola, szkoły, miasta, bariery geograficzne), podwójnie zamaskowane (nie opisano sposobu zamaskowania); grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); osoby utracone z obserwacji: nie podano, osoby rezygnujące z leczenia z powodu nietolerancji leczenia: nie podano, osoby wykluczone z badania z powodu braku immunizacji lub zachorowania: 734/4 165 w grupie badanej; 766/3 926 w grupie kontrolnej.		

**Tabela 109. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [22]-[31].**

Parametr (szczepienia podstawowe)		Grupa badana PCV7 N=2 974	Grupa kontrolna N=2 818
Płeć, n (%)	chłopcy	1 508 (50,7%)	1 385 (48,8%)
	dziewczynki	1 466 (49,3%)	1 433 (51,2%)
Wiek, średnia ± SD (dni)		81,0 ± 45,8	83,0 ± 46,6
Karmione piersią, n (%)		2 516 (84,6%)	2 378 (84,4%)
Urodzeniowa masa ciała, średnia ± SD (g)		3 353 ± 531	3 328 ± 521
Liczba dzieci w domu <6. roku życia, średnia ± SD		1,97 ± 0,95	1,95 ± 0,94

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 110. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki zawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

[32] Eskola J., et al. 2001, [33] Straetemans M., et al. 2003, [34] Palmu A., et al. 2004, [35] Kilpi T., et al. 2003, [36] Nurkka A., et al. 2004, [37] Palmu A., et al. 2008 [38] Ekstrom N., et al. 2005, [38a] Ekstrom N., et al. 2013, [39] Kilpi T., et al. 2000, [40] Sarasoja L., et al. 2013, [41] Jokinen J., et al. 2012		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, prospektywne, w układzie równoległym, wielośrodkowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA. <b>Ośrodki:</b> 8 ośrodków w Finlandii. <b>Ocena w skali Jadad:</b> 5/5. <b>Ocena w skali GRADE:</b> wysoka.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 2-24 miesięcy, wcześniej nieszczone przeciw pneumokokom.  <b>Liczebność grup:</b>  <i>Zrandomizowani:</i> N=2 497  <i>Populacja ITT:</i> N=2 497</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 (białko nośnikowe CRM<sub>197</sub>) N=831,  <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 (białko nośnikowe OMPC) N=835,  <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką zawierającą antygeny przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B N=831.  <i>Populacja PP:</i> N=2 385</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 (białko nośnikowe CRM<sub>197</sub>) N=786,  <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 (białko nośnikowe OMPC) N=805,  <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką zawierającą antygeny przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B N=794.</p> <p><b>Schemat podania:</b>  <u>Grupa badana:</u> Prevenar® (białko nośnikowe CRM<sub>197</sub>) - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia; w 12. miesiącu życia dawka uzupełniająca.  <u>Grupa badana:</u> Prevenar® (białko nośnikowe OMPC) - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia; w 12. miesiącu życia dawka uzupełniająca.  <u>Grupa kontrolna:</u> szczepionka zawierająca antygeny przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B w 2., 4., 6. miesiącu życia; w 12. miesiącu życia dawka uzupełniająca.</p> <p><b>Dodatkowe szczepionki:</b>                      podawane domięśniowo w 2., 4., 6., miesiącu życia:                      - szczepionka zawierająca antygeny błonicze, tężcowe, krztuścowe, antygeny wirusa grypy typu b: Tetramune® - szczepionka zawierająca toksoidy błonicze jako białko nośnikowe lub                      TetrAct® - szczepionka zawierająca toksoidy tężcowe jako białko nośnikowe; podawana domięśniowo w 7. miesiącu życia;                      Imovax® - szczepionka zawierająca inaktywowany wirus polio; podawana domięśniowo w 18. miesiącu życia                      szczepionka MMR przeciwko odrze, śwince i różyczce.</p>	<p><b>Okres leczenia:</b>                      podanie szczepionki.  <b>Okres obserwacji:</b>                      do 5. roku życia.</p>
		<p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczność szczepionki w zapobieganiu zapaleniu ucha środkowego w okresie obserwacji do 5. roku życia,</li> <li>• ryzyko tympaanostomii,</li> <li>• średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC),</li> <li>• minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy (≥0,3 µg/mL, ≥0,5 µg/mL, ≥1,0 µg/mL),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
	<p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 102 osoby: osoby utracone z obserwacji: 30/835 w grupie badanej (białko nośnikowe OMPC); 35/831 w grupie badanej (białko nośnikowe CRM<sub>197</sub>); 37/831 w grupie kontrolnej.</li> </ul>	
	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wcześniejszego szczepienia przeciwko pneumokokom,</li> <li>• dzieci w wieku 2-24 miesięcy życia,</li> <li>• dzieci, które odwiedziły przed 13. tygodniem życia ośrodki zdrowia, i które uznano za zdrowe,</li> <li>• rodzina zamieszkiwała na stałe w określonym regionie,</li> <li>• przynajmniej 1 opiekun dziecka, musiał mówić płynnie po fińsku,</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>	<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na szczepionkę, zastosowaną w badaniu,</li> <li>• rozpoznane lub podejrzewane zaburzenia w funkcjonowaniu układu odpornościowego,</li> <li>• przebyta wcześniej inwazyjna choroba pneumokokowa,</li> <li>• wcześniejsze szczepienie przeciw pneumokokom lub wirusowemu zapaleniu wątroby typu B,</li> <li>• przeciwwskazania wobec rutynowego szczepienia,</li> <li>• jakiegokolwiek zaburzenia zdrowotne, które w połączeniu z protokołem badania lub szczepieniami, mogłyby zagrozić zdrowiu lub samopoczuciu dziecka.</li> </ul>
<p><b>Komentarz i ograniczenia badania</b></p> <p>Badanie randomizowane (randomizacja blokowa), podwójnie zamaskowane (rodzaj zastosowanej szczepionki był w zalakowanej kopercie do wglądu osoby szczepiącej, która nie uczestniczyła w dalszych etapach badania); grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); osoby utracone z obserwacji: 30/835 w grupie badanej (białko nośnikowe OMPC); 35/831 w grupie badanej (białko nośnikowe CRM<sub>197</sub>); 37/831 w grupie kontrolnej; osoby rezygnujące z leczenia z powodu nietolerancji leczenia: nie podano.</p>		

**Tabela 111. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej**

16.2. Opis badań pierwotnych oraz charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniach włączonych do załącznika do analizy klinicznej

**antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [32]-[41].**

Parametr (szczepienia podstawowe)		Grupa badana PCV7 CRM <sub>197</sub> N=831	Grupa badana PCV7 OMPC N=835	Grupa kontrolna N=831
Płeć, n (%)	chłopcy	432 (52%)	b.d. (50%)	432 (52%)
	dziewczynki	399 (48%)*	b.d. (50%)	399 (48%)*
Wiek, średnia ± SD (dni)		81,0 ± 45,8	b.d.	83,0 ± 46,6
Urodzone przed 37. tygodniem ciąży, n (%)		42* (5%)	42* (5%)	50* (6%)
Liczba rodzeństwa, średnia		0,7	0,8	0,7
Karmione piersią ≥6 miesięcy, n (%)		440* (53%)	451* (54%)	440* (53%)

\* wartości obliczone przez autorów analizy. b.d. – brak danych.

**Tabela 112. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

[42]-[43] Li R.C. et al. 2008, 2009		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, otwarte, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA. Ośrodki: ośrodki w Chinach (nie podano ile). Ocena w skali <i>Jadad</i>: 2/5. Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 3-4 miesięcy (90-120 dni), wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom. <b>Liczebność grup:</b> <i>Zrandomizowani</i>: N=800 <i>Populacja ITT</i>: N=793</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 przed szczepionką DTaP N=297, <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 równocześnie ze szczepionką DTaP N=295, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką DTaP N=201. <i>Populacja PP</i>: N=751</p> <p><u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 przed szczepionką DTaP N=238, <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 równocześnie ze szczepionką DTaP N=239, <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką DTaP N=174.</p> <p><b>Schemat podania:</b> <u>Grupa badana:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 3., 4., 5. miesiącu życia co najmniej 7 dni przed szczepionką DTaP; w 12.-15. miesiącu życia dawka uzupełniająca. <u>Grupa badana:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 3., 4., 5. miesiącu życia równocześnie ze szczepionką DTaP; w 12.-15. miesiącu życia dawka uzupełniająca. <u>Grupa kontrolna:</u> szczepionka DTaP - szczepionka zawierająca antygeny przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, podawana w 3., 4., 5. miesiącu życia; w 12.-15. miesiącu życia dawka uzupełniająca. <u>Dodatkowe szczepionki:</u> nie podano.</p>	<p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki. <b>Okres obserwacji:</b> 30-50 dni po szczepieniu.</p> <p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,35 µg/mL,</li> <li>• średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC), profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
		<p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 134 osób: na prośbę rodziców/opiekunów N=94, naruszenie protokołu badań N=2, wystąpienie działań niepożądanych N=28, utrata z obserwacji: N=6, innych przyczyn N=4.</li> </ul>
	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wcześniejszego szczepienia przeciwko pneumokokom i DTaP,</li> <li>• dzieci w wieku 3-4 miesięcy życia,</li> <li>• rodzice/opiekunowie wyrazili zgodę na wypełnianie zaleceń protokołu badania i zdolni do stosowania termometru, suwmiarki oraz wypełniania karty zdrowia dziecka,</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>	<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• masa ciała poniżej 2 S.D. dla tej grupy wiekowej,</li> <li>• w wywiadzie zaburzenia neurologiczne, konwulsje lub padaczka u dziecka lub w rodzinie (również napady gorączkowe),</li> <li>• choroba przebiegająca z gorączką ≥38°C lub inna poważna choroba,</li> <li>• dzieci szczepione w okresie 7 dni przed włączeniem do badania lub leczone antybiotykami w ciągu 5 dni przed włączeniem do badania były czasowo wykluczone z badania, gdy ich stan zdrowia poprawił się były włączane do badania.</li> </ul>
<p><b>Komentarz i ograniczenia badania</b></p> <p>Badanie randomizowane (brak opisu metody randomizacji), otwarte; grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); osoby utracone z badania: 134/800; na prośbę rodziców/opiekunów N=94, naruszenie protokołu badań N=2, wystąpienie działań niepożądanych N=28, utrata z obserwacji: N=6, innych przyczyn N=4.</p>		

**Tabela 113. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [42]-[43].**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Parametr (szczepienia podstawowe)		Grupa badana PCV7 N=296	Grupa kontrolna N=204
Płeć, n (%)	chłopcy	163 (55%)	123 (60%)
	dziewczynki	133 (45%)*	101 (40%)*
Wiek, mediana [zakres] (miesiące)		3,5 [3,0-4,0]	3,5 [3,0-4,7]
Masa ciała, mediana [zakres] (kg)		6,0 [4,2-8,0]	6,1 [4,7-8,8]

W analizie nie uwzględniono grupy otrzymującej szczepionki PCV7 i DTaP sekwencyjnie.

**Tabela 114. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

[44]-[45] Russell F.M. et al. 2008, 2011		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, pojedynczo zamaskowane, II, fazy, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, <i>superiority</i>, podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: 3 ośrodki na Fidżi.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: 3/5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 6-8 tygodni, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> <i>Zrandomizowani</i>: N=552 <i>Populacja ITT</i>: N=552</p> <p><u>Grupa badana 1</u>: dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 3+0 N=71, <u>Grupa badana 2</u>: dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 3+1 N=65, <u>Grupa badana 3</u>: dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 2+0 N=76, <u>Grupa badana 4</u>: dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 2+1 N=80, <u>Grupa badana 5</u>: dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 1+0 N=62, <u>Grupa badana 6</u>: dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 1+1 N=66, <u>Grupa badana 7</u>: dzieci immunizowane szczepionką PPV23 w schemacie 1+0 N=63, <u>Grupa kontrolna</u>: brak szczepienia N=69, <i>Populacja PP</i>: N=457</p> <p><u>Grupa badana 1</u>: dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 3+0 N=67, <u>Grupa badana 2</u>: dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 3+1 N=61, <u>Grupa badana 3</u>: dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 2+0 N=71, <u>Grupa badana 4</u>: dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 2+1 N=75, <u>Grupa badana 5</u>: dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 1+0 N=59, <u>Grupa badana 6</u>: dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 1+1 N=62, <u>Grupa badana 7</u>: dzieci immunizowane szczepionką PPV23 w schemacie 1+0 N=62, <u>Grupa kontrolna</u>: brak szczepienia N=69.</p> <p><b>Schemat podania:</b> <u>Grupa badana</u>: Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu w schemacie 3+0 lub w 6., 14. tygodniu w schemacie 2+0 lub w schemacie 1+0.</p> <p>Dawka przypominająca – szczepionka polisacharydowa, nieskoniugowana PPV23 (Pneumovax®).</p> <p><b>Dodatkowe szczepionki:</b> podawane domięśniowo w 6., 10., 14., tygodniu życia: Hiberix® i Tritanrix®-HepB® - szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, zapaleniu wątroby typu B i wirusowi grypy, szczepionka przeciw polio.</p>	<p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> do 9. miesiąca życia (w schemacie 3+0) do 12. miesiąca życia (w schemacie 3+1).</p> <p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalne stężenie ochrone przeciwciał <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g/mL}</math>,</li> <li>• średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
		<p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 45 osób: odmowa uczestniczenia w badaniu N=6, wycofanie się N=5, zmiana miejsca zamieszkania N=12, utrata z obserwacji N=5, niespełnieni kryteriów włączenia do badania N=5, naruszenie protokołu badania N=11, odmowa pobrania krwi N=1.</li> </ul>
	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci w wieku 6-8 tygodni życia,</li> <li>• miejsce zamieszkania nie dalej niż 30 minut od ośrodka klinicznego,</li> <li>• miejsce zamieszkania stałe przez co najmniej 2 lata,</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>	<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki zastosowanej w badaniu,</li> <li>• reakcje alergiczne lub anafilaktyczne podczas wcześniejszych szczepień,</li> <li>• rozpoznane zaburzenia w funkcjonowaniu układu odpornościowego,</li> <li>• matka zakażona wirusem HIV,</li> <li>• rozpoznana trombocytopenia lub zaburzenia krzepnięcia,</li> <li>• stosowanie leków immunosupresyjnych,</li> <li>• stosowanie produktów krwiopochodnych od urodzenia,</li> <li>• poważne wady wrodzone,</li> <li>• przewlekła lub postępująca choroba,</li> <li>• napady padaczkowe,</li> <li>• przebyta wcześniej inwazyjna choroba pneumokokowa, meningokokowa lub zakażenie <i>Haemophilus influenzae</i>.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		
<p>Badanie randomizowane (randomizacja blokowa), pojedyncze zamaskowanie (rodzaj zastosowanej szczepionki był w zalakowanej kopercie do wglądu osoby szczepiącej); grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji);</p>		

16.2. Opis badań pierwotnych oraz charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniach włączonych do załącznika do analizy klinicznej

osoby utracone z badania: 45 osób; odmowa uczestniczenia w badaniu N=6, wycofanie się N=5, zmiana miejsca zamieszkania N=12, utrata z obserwacji N=5, niespełnieni kryteriów włączenia do badania N=5, naruszenie protokołu badania N=11, odmowa pobrania krwi N=1; grupa badana 1: N=9, grupa badana 2: N=11, grupa badana 3: N=4, grupa badana 4: N=5, grupa badana 5: N=7, grupa badana 6: N=5, grupa badana 1: N=4, grupa kontrolna N=0.

**Tabela 115. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [44]-[45].**

Parametr (szczepienia podstawowe)		Grupa badana PCV7 N=136	Grupa kontrolna N=63
Płeć, n (%)	chłopcy	71 (52%)	32 (51%)
	dziewczynki	65 (48%)	31 (49%)
Wiek, mediana (tygodnie)		6,7	6,5
Masa ciała, mediana (gramy)		4 900	4 750
Pochodzenie etniczne, n (%)	lokalne	82 (60%)	35 (55%)
	Indo-fidzi	46 (34%)	20 (32%)
	inne	8 (6%)	8 (13%)

W analizie uwzględniono jedynie grupy szczepione PCV7 w schemacie 3+0 i nieszczepione.

**Tabela 116. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w schemacie 3+1 w porównaniu do schematu 2+1 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

[46] Givon-Lavi N., et al. 2010, [47]-[48] Dagan R. et al. 2010, 2012			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, III faza, otwarte, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, (nie podano jaki typ badania), podtyp IIA.</p> <p>Ośrodki: ośrodki w Izraelu (nie podano ile).</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3/5</p> <p>Ocena w skali GRADE: średnia</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 2 miesięcy <math>\pm</math> 3 tygodnie, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> <i>Zrandomizowani:</i> N=545</p> <p><u>Grupa 1:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® w schemacie 3+1 N=178, <u>Grupa 2:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® w schemacie 3+0 N=178, <u>Grupa 3:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® w schemacie 2+1 N=189.</p> <p><i>Populacja PPA:</i> N=459</p> <p><u>Grupa 1:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® w schemacie 3+1 N=145, <u>Grupa 2:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® w schemacie 3+0 N=157, <u>Grupa 3:</u> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® w schemacie 2+1 N=157.</p> <p><b>Schemat podania:</b> <u>Grupa 1:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia. <u>Grupa 2:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia; <u>Grupa 3:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 6. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia (nie podano wyników dla tego grupy).</p> <p><b>Dodatkowe szczepionki:</b> Podawana domięśniowo 2., 4., 6. miesiąc życia; plus 12. miesiąc życia DTaP-IPV-PRPT.</p> <p>Podawana domięśniowo 12. miesiąc życia MMR.</p>	<p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 1 miesiąc po podaniu szczepionki (w 2., 7., 13. i 19. miesiącu życia).</p>	
		<p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p>	<p>• minimalne stężenie ochronne przeciwciał w surowicy (co najmniej 0,35 <math>\mu</math>g/mL), • nosicielstwo pneumokoków.</p>
		<p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p>	
		<p>• 1 osoba; grupa 3 N=1 (schemat 2+0).</p>	
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek od 2 miesięcy <math>\pm</math> 3 tygodnie,</li> <li>zdrowe dzieci,</li> <li>pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci przedwcześnie urodzone (&lt;35. tygodnia ciąży),</li> <li>wysoka gorączka (&gt;38°C),</li> <li>wystąpienie jakichkolwiek istotnych klinicznie wrodzonych nieprawidłowości lub wrodzone zaburzenie metaboliczne,</li> <li>trombocytopenia lub zaburzenia krzepnięcia,</li> <li>stosowanie leków modyfikujących odporność na <math>\geq</math>14 dni przed włączeniem do badania,</li> <li>rozpoznana lub podejrzewana alergia lub nietolerancja jakiegokolwiek substancji pomocniczej zawartej w analizowanej szczepionce,</li> <li>stan hipotoniczno-hiporeaktywny lub trwały płacz utrzymujący się przez <math>\geq</math>3 godziny w ciągu 48 godzin od podania wcześniejszej szczepionki,</li> <li>zakażenie wirusem HIV.</li> </ul>	
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>			

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Badanie randomizowane (randomizacja za pomocą losowych liczb), otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 1 osoba wycofała się z udziału w badaniu: grupa 3 N=1 z innych powodów (nie podano jakich). W publikacji podano od ilu pacjentów nie uzyskano materiału do badania: 32/178 (18%) w grupie 1., 39/178 (22%) w grupie 2., 48/189 (25%) w grupie 3. po podaniu ostatniej dawki.

**Tabela 117. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w trzech schematach podania 2+1 oraz 3+1 oraz 3+0 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [46]-[48].**

Parametr		Grupa badana PCV7 schemat 3+1 N=178	Grupa kontrolna PCV7 schemat 3+0 N=178	Grupa kontrolna PCV7 schemat 2+1 N=189
Płeć, n (%)	chłopcy	93 (49,0%)*	93 (49,0%)*	88 (43,0%)*
	dziewczynki	85 (51,0%)	85 (51,0%)	101 (57,0%)
Wiek, średnia ± SD (miesiące)		2,2 ± 0,2	2,2 ± 0,2	2,2 ± 0,2
Masa ciała urodzeniowa, średnia ± SD (g)		3 222 ± 448	3 237 ± 452	3 290 ± 508
Karmienie piersią, n (%)		154 (87,0%)	155 (87,0%)	161 (65,0%)

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 118. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w grupie ryzyka (dzieci przedwcześnie urodzone, dzieci z małą masą urodzeniową).**

[17] Schinefeld H., et al. 2002		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, podwójnie zamaskowane, randomizowane, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, podtyp IIa, superiority.</p> <p><b>Ośrodki:</b> 23 ośrodki w Stanach Zjednoczonych.</p> <p><b>Ocena w skali Jadad:</b> 2/5.</p> <p><b>Ocena w skali GRADE:</b> wysoka.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 6-15 tygodni, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> <i>Zrandomizowani:</i> N=37 868</p> <p><b>Grupa badana:</b> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar® w schemacie 3+1 N=18 927,</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> dzieci immunizowane szczepionką zawierającą antygeny meningokokowe N=18 941.</p> <p><b>Schemat podania:</b> <b>Grupa badana:</b> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia. <b>Grupa kontrolna:</b> szczepionka zawierająca antygeny meningokokowe, podawana domięśniowo 2., 4., 6., miesiąc życia; plus 12-15. miesiąc życia.</p> <p><b>Dodatkowe szczepionki:</b> podawane domięśniowo: Infanrix hexa® - toksoid błonicy, tężcowy, antygeny krztuścowe, wirusowego zapalenia wątroby typu B, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu B.</p>	<p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> do 3. roku życia.</p>
		<p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapobieganie inwazyjnej chorobie pneumokokowej,</li> <li>• zapobieganie zapaleniu ucha środkowego,</li> <li>• zapobieganie zapaleniu płuc,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
		<p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak danych.</li> </ul>
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak wcześniejszego szczepienia przeciw pneumokokowego,</li> <li>• dzieci zdrowe,</li> <li>• uzyskanie pisemnej zgody na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdiagnozowanie anemii sierpowatej,</li> <li>• zdiagnozowanie jakiegokolwiek chronicznego lub postępującego schorzenia,</li> <li>• upośledzona odporność,</li> <li>• przebyte wcześniej zakażenie pneumokokowe lub meningokokowe.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		
<p>Badanie randomizowane (nie opisano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (nie podano sposobu zamaskowania); <b>brak charakterystyki populacji i osób utraconych z badania i obserwacji</b> – badanie jest częścią większego badania uwzględnionego w załączniku analizy, dotyczącego efektywności szczepionki PCV7 w populacji ogólnej.</p>		

**Tabela 119. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży).**

[49] Ruggenberg J., et al. 2007

16.2. Opis badań pierwotnych oraz charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniach włączonych do załącznika do analizy klinicznej

Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie otwarte, bez randomizacji, wielośrodkowe, (nie podano jaki typ badania) podtyp IIC.</p> <p>Ośrodki: 4 ośrodki w Wielkiej Brytanii</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska</p>	<p>Dzieci szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży oraz zdrowe dzieci urodzone w 37-42. tygodniu ciąży.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> <i>Zarejestrowani:</i> N=137</p> <p><b>Grupa badana:</b> dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży immunizowane szczepionką Prevenar® N=68,</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> dzieci urodzone w 37.-42. tygodniu ciąży immunizowane szczepionką Prevenar® N=69.</p> <p><i>Populacja PPA:</i> N=123</p> <p><b>Grupa badana:</b> dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży immunizowane szczepionką Prevenar® N=62,</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> dzieci urodzone w 37.-42. tygodniu ciąży immunizowane szczepionką Prevenar® N=61.</p> <p><b>Schemat podania:</b> <b>Grupa badana:</b> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, w schemacie 3+0: w 2., 3., 4. miesiącu życia, dawka uzupełniająca – szczepionka polisacharydowa PPV23 w 1. roku życia.</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, w schemacie 3+0: w 2., 3., 4. miesiącu życia, dawka uzupełniająca – szczepionka polisacharydowa PPV23 w 1. roku życia.</p> <p><b>Dodatkowe szczepionki:</b> szczepionki zgodne z kalendarzem szczepień: Act-Hib-DTP® - szczepionka przeciw krztuścowi i wirusowi grypy typu b, Menjugate® - szczepionka przeciw meningokokom, OPV® - szczepionka przeciw polio.</p>	<p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 1 miesiąc po szczepieniu (do 13. miesiąca życia).</p>
	<p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p>	<p>• minimalne stężenie ochronne przeciwciał <math>\geq 0,2 \mu\text{g/mL}</math>.</p>
	<p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p>	
	<p>• 2 osoby: N=2 (grupa kontrolna).</p>	
<p><b>Kryteria włączenia</b></p>		<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p>
<p>• wiek poniżej 37. tygodnia ciąży (grupa badana) lub co najmniej 37. tydzień ciąży (grupa kontrolna),</p> <p>• pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</p>		<p>• ostra choroba,</p> <p>• podejrzanane wrodzone zaburzenia odporności,</p> <p>• wcześniejsze szczepienie przeciw gruźlicy lub zapaleniu wątroby typu B.</p>
<p><b>Komentarz i ograniczenia badania</b></p>		
<p>Badanie bez randomizacji; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 2 osoby wycofały się z udziału w badaniu z grupy kontrolnej; z powodu prośby rodziców N=1, zmiany szczepionki przeciw krztuścowi N=1.</p>		

**Tabela 120. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży) [49].**

Parametr	Grupa badana <37. tygodnia PCV7; N=68	Grupa kontrolna $\geq 37$ . tygodnia PCV7; N=69
Płeć, n (%)	chłopcy	40 (58%)
	dziewczynki	29 (42%)*
Wiek, mediana [zakres] (tygodnie)	30 [23-36]	39 [37-42]
Masa urodzeniowa, mediana [zakres] (gramy)	1 259 [572-2 800]	3 580 [2 405-4 802]

\* obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 121. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży).**

[50] Esposito S., et al. 2005		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie otwarte, bez randomizacji, jednośrodkowe, (nie podano jaki typ badania) podtyp IIC.</p> <p>Ośrodek: 1 ośrodek we Włoszech</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne</p>	<p>Dzieci szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; dzieci urodzone w 32.-36. tygodniu ciąży z masą urodzeniową 980 – 3 320 g oraz zdrowe dzieci urodzone w 37-42. tygodniu ciąży z masą urodzeniową 2 880 - 4 300.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> <i>Zarejestrowani:</i> N=92</p> <p><b>Grupa badana:</b> dzieci urodzone w 32.-36. tygodniu ciąży immunizowane szczepionką Prevenar® N=46,</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> dzieci urodzone w 37-42. tygodniu ciąży immunizowane szczepionką Prevenar® N=46.</p>	<p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 1 miesiąc po szczepieniu (do 12. miesiąca życia).</p>
	<p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p>	<p>• minimalne stężenie</p>



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Ocena w skali GRADE: niska	<p><b>Schemat podania:</b></p> <p><b>Grupa badana:</b> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, w schemacie 2+1: w 3., 5. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 11. miesiącu życia.</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, w schemacie 2+1: w 3., 5. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 11. miesiącu życia.</p> <p><b>Dodatkowe szczepionki:</b> szczepionki zgodne z kalendarzem szczepień: IPV, DTaP, HBV, Hib.</p>	ochronne przeciwciał ≥0,35 µg/mL po 2., 3. dawce, • profil bezpieczeństwa.
	<p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 osób.</li> </ul>	
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria włączenia</b>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 32.-36. tydzień ciąży (grupa badana) lub wiek 37.-42. tydzień ciąży (grupa kontrolna),</li> <li>• dobry stan zdrowia,</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		
Badanie bez randomizacji; grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); żadna osoba nie wycofała się z udziału w badaniu.		

**Tabela 122. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży) [50].**

Parametr		Grupa badana 32.-36. tydzień PCV7; N=46	Grupa kontrolna ≥37. tygodnia PCV7; N=46
Płeć, n (%)	chłopcy	52 (56,5%)*	
	dziewczynki	40 (43,5%)*	
Wiek, zakres (tygodnie)		32-36	37-42
Masa urodzeniowa, zakres (gramy)		980 - 3 320	2 880 - 4 300

\* obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 123. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży).**

[51] Szynczewska E. et al. 2011			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, otwarte, jednośrodkowe, (nie podano jaki typ badania) podtyp IIA.</p> <p><b>Ośrodki:</b> 1 ośrodek w Polsce</p> <p><b>Ocena w skali Jadad:</b> 2/5</p> <p><b>Ocena w skali GRADE:</b> średnia</p>	<p>Dzieci szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; dzieci urodzone w 42.-175. dniu ciąży.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> <b>Zarejestrowani:</b> N=40</p> <p><b>Grupa badana:</b> dzieci urodzone przed 30. tygodniem ciąży immunizowane szczepionką Prevenar® N=19,</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> dzieci urodzone w 30.-34. tygodniu ciąży immunizowane szczepionką Prevenar® N=21.</p> <p><b>Schemat podania:</b></p> <p><b>Grupa badana:</b> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, w schemacie 3+1: w 2., 4., 6. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 16. miesiącu życia.</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, w schemacie 3+1: w 2., 4., 6. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 16. miesiącu życia.</p> <p><b>Dodatkowe szczepionki:</b> szczepionki zgodne z kalendarzem szczepień: DTaP-IPV-Hib przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, wirusowi grypy typu b oraz zapaleniu wątroby typu B.</p>	<p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 1 miesiąc po szczepieniu (do 17. miesiąca życia).</p>	
		<p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 osób.</li> </ul>	<p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,35 µg/mL,</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
	<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek 42.-175. dzień ciąży,</li> <li>• dobry stan zdrowia w oparciu o dokumentację medyczną,</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zaburzenia odporności,</li> <li>• poważna, przewlekła lub postępująca choroba.</li> </ul>		

16.2. Opis badań pierwotnych oraz charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniach włączonych do załącznika do analizy klinicznej

Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie RCT (nie podano metody randomizacji); otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); żadna osoba nie wycofała się z udziału w badaniu.	

**Tabela 124. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży) [51].**

Parametr		Grupa badana <30. tygodnia PCV7; N=19	Grupa kontrolna 30.-34. tydzień PCV7; N=21
Płeć, n (%)	chłopcy	19/40 (47,5%)	
	dziewczynki	21/40 (52,5%)	
Wiek, średnia (tygodnie)		27	32
Masa urodzeniowa, średnia (gramy)		932	1 621

\* obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 125. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do braku szczepienia w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci po przebyłym ostrym zapaleniu ucha środkowego).**

[52] Gisselsson-Solen M. et al. 2011			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
RCT, pojedynczo zamaskowane, jednośrodkowe, podtyp IIA, <i>superiority</i> . Ośrodki: 1 ośrodek w Szwecji Ocena w skali Jadad: 2/5 Ocena w skali GRADE: średnia	Dzieci około 6. miesiąca życia po przebyłym ostrym zapaleniu ucha środkowego, szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom. Liczebność grup: <i>Zrandomizowano:</i> N=109 <i>Populacja PPA:</i> N=96 <u>Grupa badana:</u> dzieci po przebyłym ostrym zapaleniu ucha środkowego immunizowane szczepionką Prevenar® N=50 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci niezszeplone N=46. Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, różne schematy: <6. miesiąca życia: 3 dawki (w odstępie 1 miesiąca) i uzupełniająca w 2. roku życia, ≥6. miesiąca życia: 2 dawki (w odstępie 1 miesiąca) i dawka uzupełniająca w 2. roku życia, <u>Grupa kontrolna:</u> brak szczepienia. <u>Dodatkowe szczepionki:</u> Nie podano.	Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: do 2. roku życia.	
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji		Oceniane punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 osoby.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego,</li> <li>ryzyko konieczności zastosowania drenu,</li> <li>ryzyko konieczności odbycia wizyty u lekarza,</li> <li>ryzyko wystąpienia nawracającego ostrego zapalenia ucha środkowego.</li> </ul>
<b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>co najmniej 1 przebyte ostre zapalenie ucha środkowego, potwierdzone przez otorynolaryngologa w wieku do 6. miesiąca życia,</li> <li>pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>		<b>Kryteria wykluczenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>alergia na szczepionkę,</li> <li>anatomiczne nieprawidłowości,</li> <li>zaburzenia chromosomalne,</li> <li>zaburzenia odporności,</li> <li>wcześnieństwo,</li> <li>wcześniejsze stosowanie gammaglobulin lub szczepionki przeciw pneumokokowej,</li> <li>w wywiadzie samoistna płamica małopłytkowa.</li> </ul>	
Komentarz i ograniczenia badania			
Badanie RCT (lista randomizacyjna została opracowana przez niezależną grupę), pojedyncze zamaskowanie (personelu); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 4 osoby wycofały się z udziału w badaniu (nie podano z jakich przyczyn oraz ile z poszczególnych grup).			

**Tabela 126. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do braku szczepienia w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci po przebyłym ostrym zapaleniu ucha środkowego) [52].**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Parametr		Grupa badana PCV7 N=46	Grupa kontrolna N=50
Płeć, n (%)	chłopcy	27* (59%)	33* (66%)
	dziewczynki	19 (41%)*	17 (34%)*
Wiek, średnia (miesiące)		5,0	5,1
Epizody ostrego zapalenia ucha środkowego, średnia		1,6	1,8
Wypełnienie kryteriów nawracającego zapalenia ucha środkowego, n (%)		5* (11%)	10* (20%)
Krótki okres (<4 miesiące)/brak karmienia piersią, n (%)		9* (20%)	13* (27%)
Rodzeństwa uczęszczające do placówek publicznych, n (%)		31* (67%)	32* (64%)
Dziedziczność, n (%)		38 * (83%)	35* (70%)

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 127. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do braku szczepienia w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym).**

[53] Miguel-Martinez I., et al. 2008		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie obserwacyjne, bez zamaskowania próby, prospektywne, wielośrodkowe, podtyp IIIA, <i>superiority</i>.</p> <p>Ośrodki: ośrodki w Hiszpanii (nie podano ile).</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska</p>	<p>Dzieci do 2-5. roku życia z wszczepionym lub nie implantem ślimakowym, szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> <i>Zarejestrowano:</i> N=115</p> <p><b>Grupa badana:</b> dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym immunizowane szczepionką Prevenar® N=55</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> dzieci nieimmunizowane, zdrowe N=60.</p> <p><b>Schemat podania:</b> <b>Grupa badana:</b> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, różne schematy: 2-6. miesiące życia: 3 dawki i dawka uzupełniająca w 12-15. miesiącu życia, 7-11. miesiące życia: 2 dawki i dawka uzupełniająca w 12-15. miesiącu życia, 12-23. miesiące życia: 2 dawki, 2-5. rok życia: 1 dawka.</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> brak szczepienia.</p> <p><b>Dodatkowe szczepionki:</b> Nie podano.</p>	<p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki. <b>Okres obserwacji:</b> 6. miesiące po podaniu ostatniej dawki.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p> <p>• nosicielstwo serotypów pneumokokowych obecnych w szczepionce w nosogardzieli.</p>	<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <p>• 0 osób.</p>
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 2-5 lat,</li> <li>wszczepiony implant ślimakowy,</li> <li>pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>nie podano.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		
Badanie obserwacyjne, bez zamaskowania; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); żadna osoba nie wycofała się z udziału w badaniu.		

**Tabela 128. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do braku szczepienia w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym) [53].**

Parametr		Grupa badana PCV7 N=55	Grupa kontrolna N=60
Płeć, n (%)	chłopcy	50,0%	28 (46,6%)
	dziewczynki	50,0%	32 (53,3%)
Wiek, średnia (lata)		3,7	3,2

**Tabela 129. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci zakażone wirusem HIV).**

[54] Thane C. et al. 2011		
---------------------------	--	--

16.2. Opis badań pierwotnych oraz charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniach włączonych do załącznika do analizy klinicznej

Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie bez randomizacji, otwarte, prospektywne, wielośrodkowe, (nie podano jakiego typu) podtyp IIC.  <b>Ośrodki:</b>                      3 ośrodki w Tajlandii  <b>Ocena w skali NOS:</b>                      wiarygodne  <b>Ocena w skali GRADE:</b>                      niska</p>	<p>Dzieci szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; dzieci w wieku 2-9 miesięcy życia, zakażone wirusem HIV lub niezakażone.  <b>Liczebność grup:</b>  <b>Zarejestrowani:</b> N=89  <b>Grupa badana:</b> dzieci zakażone wirusem HIV immunizowane szczepionką Prevenar® N=59,  <b>Grupa kontrolna:</b> dzieci niezakażone wirusem HIV immunizowane szczepionką Prevenar® N=30.  <b>Schemat podania:</b>  <b>Grupa badana:</b> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, w różnych schematach:                      2.-6. miesiąc życia schemat 3+0, co 6-8 tygodni,                      7.-23. miesiąc życia schemat 2+0, co 6-8 tygodni,                      ≥24. miesiąca życia schemat 2+0, co 6-8 tygodni.,  <b>Grupa kontrolna:</b> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, w różnych schematach:                      2.-6. miesiąc życia schemat 3+0, co 6-8 tygodni,                      7.-23. miesiąc życia schemat 2+0, co 6-8 tygodni,                      ≥24. miesiąca życia schemat 1+0.  <b>Dodatkowe szczepionki:</b>                      Brak danych</p>	<p><b>Okres leczenia:</b>                      podanie szczepionki.  <b>Okres obserwacji:</b>                      1 miesiąc po szczepieniu (do 24. miesiąca życia).</p>	
		<p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p>	<p>• minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,35 µg/mL,                      • profil bezpieczeństwa.</p>
	<p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p>	<p>• 0 osób.</p>	
<p><b>Kryteria włączenia</b></p>		<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>wiek 2.-9. miesiąc życia,</li> <li>zakażenie wirusem HIV potwierdzone 2-krotnie w analizie PCR przed ukończeniem 18. miesiąca życia lub w teście anti-HIV po 18. miesiącu życia,</li> <li>dzieci z grupy kontrolnej zostały urodzone przez matki zakażone wirusem HIV, u których nie stwierdzono zakażenia wirusem HIV, potwierdzone 2-krotnie w analizie PCR przed ukończeniem 18. miesiąca życia lub w teście anti-HIV po 18. miesiącu życia,</li> <li>pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>wcześniejsze szczepienie przeciw pneumokokom szczepionką skoniugowaną PCV lub polisacharydową PPV,</li> <li>nadwrażliwość na toksoid błonicy,</li> <li>aktywne, oportunistyczne zakażenie,</li> <li>stosowanie doustnych sterydów lub leków immunosupresyjnych.</li> </ul>	
<p><b>Komentarz i ograniczenia badania</b></p>			
<p>Badanie nierandomizowane; prospektywne; podano jedynie charakterystykę populacji dzieci zakażonych wirusem HIV; żadna osoba nie wycofała się z udziału w badaniu.</p>			

**Tabela 130. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci zakażone wirusem HIV) [54].**

Parametr	Grupa badana – dzieci zakażone HIV PCV7; N=59	
Płeć, n (%)	chłopcy	19 (53%)
	dziewczynki	28 (47%)*
Wiek, średnia [zakres] (miesiące)	97 [67-111]	
Klasyfikacja nasilenia choroby, n (%)	Bezobjawowa	5 (8)
	Łagodne objawy	27 (46)
	Umiarkowane objawy	11 (19)
	Poważne objawy	16 (27)
Terapia przeciwwirusowa, n (%)	Brak	6(10)
	Leczenie oparte na schemacie NNRTI	36 (61)
	Leczenie oparte na schemacie PI	17 (29)
Czas trwania terapii przeciwwirusowej, średnia [zakres] (miesiące)	24 [12-42]	

\* obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 131. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka – zakażonych wirusem HIV.**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

[55] Madhi S.A., et al. 2010	
Typ badania	Populacja
<p>Non-RCT, otwarte, w układzie równoległym, wielośrodkowe, podtyp IIC, brak danych jakiego typu (<i>superiority</i> czy <i>non-inferiority</i>).</p> <p>Ośrodki: brak danych</p> <p>Ocena w skali Jadad: - Ocena w skali NOS: wiarygodne</p>	<p>Dzieci w wieku 6-12 tygodni życia, szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom.</p> <p>Liczebność grup: Zarejestrowano N=565 Populacja ITT: N=483</p> <p><b>Grupa badana I:</b> dzieci zakażone wirusem HIV i leczone przeciw wirusowo, immunizowane szczepionką Prevenar® N=172, <b>Grupa badana II:</b> dzieci zakażone wirusem HIV i nieleczone przeciw wirusowo, immunizowane szczepionką Prevenar® N=77, <b>Grupa badana III:</b> dzieci niezakażone wirusem HIV, ale których matki są zakażone wirusem HIV, immunizowane szczepionką Prevenar® N=120, <b>Grupa kontrolna:</b> dzieci niezakażone wirusem HIV, immunizowane szczepionką Prevenar® N=114,</p> <p><b>Schemat podania:</b> <b>Grupa badana / kontrolna:</b> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo, między 6-12., 9-18., 12-24. tygodniem życia w schemacie 3+0.</p> <p><b>Dodatkowe szczepionki:</b> Brak danych.</p>
	<p><b>Okres badania i obserwacji</b></p> <p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki. <b>Okres obserwacji:</b> około 1 miesiąc (3-6 tygodni).</p>
	<p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalne (<math>\geq 0,35</math> µg/mL) stężenie ochronne przeciwciał,</li> <li>• aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie <math>\geq 8</math>.</li> </ul>
<p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 82 dzieci nie uwzględniono w analizie immunogenności szczepionki PCV7</li> </ul>	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci w wieku 6-12 tygodni życia,</li> <li>• dzieci zakażone wirusem HIV z liczbą limfocytów CD4+ <math>\geq 25\%</math> leczonych przeciw wirusowo lub nie,</li> <li>• dzieci niezakażone wirusem HIV, urodzone przez matki zakażone wirusem HIV, brak zakażenia potwierdzono za pomocą metody PCR u dzieci przy urodzeniu i 1 miesiąc po 3. dawce szczepionki PCV7,</li> <li>• dzieci niezakażone wirusem HIV, urodzone przez matki niezakażone wirusem HIV,</li> <li>• brak jakichkolwiek chorób stwierdzonych w ciągu 72 godzin przed włączeniem do badania,</li> <li>• brak jakichkolwiek stwierdzonych działań niepożądanych w 3-4 stopniu nasilenia,</li> <li>• masa urodzeniowa co najmniej 2 000 g,</li> <li>• udział w badaniu o akronimie CHER dzieci zakażonych wirusem HIV,</li> <li>• nieprzyjmowanie produktów krwiopochodnych przed włączeniem do badania,</li> <li>• przyjmowanie leków immunomodulacyjnych dłużej niż 2 tygodnie w ciągu tygodnia przed włączeniem do badania,</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• brak danych.</li> </ul>
Komentarz i ograniczenia badania	
<p>Badanie non-RCT, otwarte; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 82 dzieci nie uwzględniono w analizie immunogenności szczepionki PCV7, głównie z powodu zgonów (brak szczegółowych danych).</p>	

**Tabela 132. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka – zakażonych wirusem HIV [55].**

Parametr	Grupa badana I PCV7 N=172	Grupa badana II PCV7 N=77	Grupa badana III PCV7 N=120	Grupa kontrolna PCV7 N=114
Płeć, n (%)	chłopcy	68 (39,5)	29 (37,7)	65 (54,2)
	dziewczynki*	104 (60,5)	48 (62,3)	55 (45,8)
Rasa, n (%)	Czarna	164 (95,3)	76 (98,7)	112 (93,3)
	Mieszana	8 (4,7)	1 (1,3)	8 (6,7)
Wiek (tygodnie), średnia $\pm$ SD	7,5 $\pm$ 1,2	7,3 $\pm$ 1,2	7,4 $\pm$ 1,0	7,0 $\pm$ 1,0
Liczba limfocytów CD4+, mediana (zakres międzykwartyłowy)	2 083,5 (1 569,0 – 2 747,0)	2 044,0 (1 584,0 – 2 796,0)	-	-
Odsetek limfocytów CD4+, średnia $\pm$ SD	34,9 $\pm$ 8,1	37,7 $\pm$ 8,9	-	-
Liczba limfocytów CD4+ po 3 dawkach szczepionki PCV7, mediana (zakres międzykwartyłowy)	2 210,0 (1 703,0 – 2 933,0)	1 862,0 (1 112,0 – 2 584,0)	-	-
Odsetek limfocytów CD4+ po 3 dawkach szczepionki PCV7, średnia $\pm$ SD	40,8 $\pm$ 9,4	30,5 $\pm$ 9,2	-	-

16.2. Opis badań pierwotnych oraz charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniach włączonych do załącznika do analizy klinicznej

Stężenie wirusa HIV (kopie/mL), mediana (zakres międzykwartylowy)	>750 000 (377 000 – >750 000)	>750 000 (411 000 – >750 000)	-	-
Czas do rozpoczęcia leczenia przeciwwirusowego w odniesieniu do 1. dawki szczepionki PCV7 (dni), mediana (zakres)	0 (-4 - 0)	40 (-7,0 – 71,0)^	-	-

\* wartości obliczone przez autorów analizy. ^ 13/77 (16,8%) dzieci rozpoczęło leczenie przeciwwirusowe w czasie trwania badania.

**Tabela 133. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

[147]-[149] Wuorimaa T. et al. 2001, 2005, [148] Dagan R. et al. 2004		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, II faza, otwarte, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, (nie podano jakiego typu) podtyp IIA. Ośrodki: 4 ośrodki na Finlandii i Izraelu. Ocena w skali Jadad: 2/5. Ocena w skali GRADE: średnia. Sponsor: Aventis Pasteur. Rok badania: 2001 (rok publikacji wyników).</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 2 miesięcy życia ± 2 tygodnie. Liczebność grup: Zrandomizowani: N=251 Populacja PPA: N=102 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV11 z adjuwantem w postaci wodorotlenku glinu N=52 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV11 bez adjuwantu w postaci wodorotlenku glinu N=50. Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> PCV11 z adjuwantem w postaci wodorotlenku glinu - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) + <u>dotychczasowe szczepionki</u>, podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna:</u> PCV11 z adjuwantem w postaci wodorotlenku glinu - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) + <u>dotychczasowe szczepionki</u>, podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia. <u>Dotychczasowe szczepionki:</u> podawane domięśniowo w 2., 4., 6., 12. miesiącu życia: PentactHib® – szczepionka zawierająca antygeny wirusa grypy typu b, błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio (w Izraelu dzieci szczepiono w 7. i 13. miesiącu życia przeciw polio i przy urodzeniu oraz w 7. miesiącu życia przeciw zapaleniu wątroby typu B), dzieci szczepiono przeciw gruźlicy przy urodzeniu.</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: do 13. miesiąca życia.</p>
		<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 9 osób.</li> </ul>
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci,</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• znane lub podejrzane zaburzenia odporności,</li> <li>• ostra choroba lub gorączka,</li> <li>• leczenie dziecka lub matki za pomocą podwzgórzowego hormonu wzrostu pochodzenia ludzkiego,</li> <li>• wcześniejsze zachorowanie na inwazyjną chorobę pneumokokową,</li> <li>• niedawne szczepienie, stosowanie przeciwciał lub kortykosteroidów,</li> <li>• znana lub podejrzana nadwrażliwość na jakikolwiek składnik szczepionki.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		
<p>Badanie randomizowane (nie podano metody randomizacji); otwarte; nie podano charakterystyki populacji; 9 osób wycofało się z udziału w badaniu: z przyczyn osobistych N=8, z powodu wysokiej gorączki po 3. zaszczepieniu N=1.</p>		

**Tabela 134. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

3 dawki pierwotne szczepionki [141] Badanie 111654 (10PN-PD-DIT-048), [142]-[143] NCT00808444, dawka uzupełniająca [144] 10PN-PD-DIT-049 BST: 048, [145]-[146] NCT01119625		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>RCT, III faza, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wieloośrodkowe, non-inferiority, podtyp IIA.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 6-12 tygodni (42-90 dni), wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom. Liczebność grup: Zrandomizowani: N=466 Populacja ITT: N=466 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix® (seria szczepionki</p>	<p>Okres leczenia: podanie szczepionki. Okres obserwacji: 1 miesiąc po szczepieniu.</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p>

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

<p><b>Ośrodki:</b> 2 ośrodki w Malezji, 3 ośrodki w Singapurze. <b>Ocena w skali Jadad:</b> 3/5. <b>Ocena w skali GRADE:</b> wysoka. Sponsor: GSK. Rok badania: 2009-2009. (kontynuacja badania w latach 2010-2011)</p>	<p>wykorzystana w badaniach klinicznych) N=233, <b>Grupa kontrolna:</b> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix<sup>®</sup> (seria szczepionki komercyjna) N=233. <i>Badanie ukończyli:</i> N=464 <b>Grupa badana:</b> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix<sup>®</sup> (seria szczepionki wykorzystana w badaniach klinicznych) N=232, <b>Grupa kontrolna:</b> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix<sup>®</sup> (seria szczepionki komercyjna) N=232. dawka uzupełniająca <i>Populacja ITT:</i> N=238 <b>Grupa badana:</b> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix<sup>®</sup> - dawka przypominająca (seria szczepionki wykorzystana w badaniach klinicznych) N=118, <b>Grupa kontrolna:</b> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix<sup>®</sup> - dawka wyrównująca (seria szczepionki komercyjna) N=120, <i>Badanie ukończyli:</i> N=231 <b>Grupa badana:</b> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix<sup>®</sup> - dawka przypominająca N=115, <b>Grupa kontrolna:</b> dzieci immunizowane szczepionką Synflorix<sup>®</sup> - dawka wyrównująca N=116. <b>Schemat podania:</b> <b>Grupa badana:</b> Synflorix<sup>®</sup> - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), w trzech dawkach w schemacie 3+0, podawana domięśniowo w 2., 3., 5. miesiącu życia, w 18.-21. miesiącu życia dawka uzupełniająca, szczepionka z serii wykorzystanej w badaniach klinicznych. <b>Grupa kontrolna:</b> Synflorix<sup>®</sup> - szczepionka 10-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), w trzech dawkach w schemacie 3+0, podawana domięśniowo w 2., 3., 5. miesiącu życia, w 18.-21. miesiącu życia dawka uzupełniająca, szczepionka komercyjna. <b>Dodatkowe szczepionki:</b> podawane domięśniowo w 2., 3., 5. miesiącu życia: Infanrix hexa<sup>®</sup> (DTPa-HBV-IPV/Hib) - toksoid błonicy, tężcowy, antygeny krztuścowe, wirusowego zapalenia wątroby typu B, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b. Infanrix<sup>®</sup> - IPV/Hib (DTPa-IPV/Hib) - toksoid błonicy, tężcowy, antygeny krztuścowe, inaktywowany wirus polio, antygen wirusa grypy typu b. Rotarix<sup>®</sup> (HRV) - antygen ludzkiego rotawirusa, podawana w 2., 3., miesiącu życia.</p> <p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• w fazie szczepień podstawowych 2 osoby: po 1 z każdej grupy.</li> <li>• w fazie szczepienia przypominającego 7 osób: N=3 (2,5) grupa badana i N=4 (3,3%) grupa kontrolna.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalne stężenie ochronne przeciwciał (≥0,20 µg/mL),</li> <li>• aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie ≥8,</li> <li>• średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC),</li> <li>• średnia geometryczna miana opsonofagocytnego przeciwciał (GMT),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci w wieku 6-12 tygodni w chwili podania pierwszej dawki,</li> <li>• urodzone o czasie w 36.-42. tygodniu ciąży,</li> <li>• zgoda rodzica/ opiekuna na udział dziecka w badaniu,</li> <li>• brak problemów zdrowotnych,</li> <li>• pacjenci, których rodzice/ opiekunowie w opinii badacza będą wypełniać wymagania protokołu badania.</li> </ul>	<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• stosowanie jakichkolwiek badanych lub niezarejestrowanych leków lub szczepionek w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania, bądź planowanie ich stosowania w czasie badania,</li> <li>• uczestniczenie w innym badaniu klinicznym,</li> <li>• długotrwałe stosowanie (dłużej niż 14 dni) immunosupresantów lub innych leków modyfikujących funkcjonowanie układu odpornościowego,</li> <li>• wrodzone lub dziedziczne zaburzenia odporności w wywiadzie rodzinnym,</li> <li>• potwierdzone lub podejrzewane zaburzenia odporności w oparciu o badanie lekarskie lub historię medyczną,</li> <li>• przyjmowanie przeciwciał i/lub produktów krwiopochodnych od urodzenia lub planowanie ich stosowania w trakcie badania (z wyjątkiem przeciwciał przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby przy urodzeniu),</li> <li>• wcześniejsze szczepienie przeciwko: błonicy, tężcowi, krztuścowi, paraliżowi dziecięcemu, <i>Haemophilus influenzae</i> typu b, wirusowemu zapaleniu wątroby typu A i/lub <i>Streptococcus pneumoniae</i> (z wyjątkiem szczepionek, których pierwszą dawkę podano w pierwszych 2 tygodniach życia),</li> <li>• szczepienie lub planowanie szczepienia szczepionką nieprzewidzianą w protokole badania w ciągu 30 dni przed każdą dawką i 7 dni po 1., 2. dawce oraz 30 dni po 3. dawce,</li> <li>• wcześniejsze przebycie lub aktualna choroba – błonica, tężec, krztusiec, zapalenie wątroby typu B, paraliż dziecięcy, zakażenie rotawirusem lub <i>Haemophilus influenzae</i> typu b,</li> <li>• występowanie w historii chorób alergicznych lub reakcji alergicznych na którykolwiek składnik szczepionki,</li> <li>• występowanie w historii choroby zaburzeń neurologicznych lub napadów,</li> <li>• poważne wady wrodzone lub poważna, przewlekła choroba,</li> <li>• występowanie choroby o ostrym przebiegu w chwili rekrutacji do badania,</li> <li>• zapalenie żołądka i jelit w ciągu 7 dni przed szczepieniem,</li> <li>• klinicznie istotna przewlekła choroba układu pokarmowego, w tym wady wrodzone układu pokarmowego lub inne uznane za poważne.</li> </ul>	
<p><b>Komentarz i ograniczenia badania</b></p>		

16.2. Opis badań pierwotnych oraz charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniach włączonych do załącznika do analizy klinicznej

Badanie III fazy, randomizowane (nie podano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (nie podano metody zamaskowania); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 2 osoby wycofały się z udziału w badaniu w fazie szczytowej podstawowych, po 1 (0,4%) z każdej grupy (nie podano przyczyn), 7 osób wycofało się z udziału w badaniu w fazie szczepienia przypominającego: 3 (2,5%) grupa badana i 4 (3,3%) grupa kontrolna (nie podano przyczyn).

**Tabela 135. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Synflorix® (PHiD-CV) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [141]-[143]; [144]-[146].**

Parametr (szczepienia podstawowe)		Grupa badana PHiD-CV (seria z badań klinicznych) N=233	Grupa kontrolna PHiD-CV (seria komercyjna) N=233
Płeć, n (%)	chłopcy	113 (48,5%)*	104 (44,6%)*
	dziewczynki	120 (51,5%)*	129 (55,4%)*
Wiek, średnia ± SD (tygodnie)		7,3 ± 1,35	7,2 ± 1,30
Rasa, n (%)	azjatycka	231 (99,1%)	232 (99,6%)
Parametr (szczepienie przypominające^ / wyrównujące**)		Grupa badana PHiD-CV^ N=118	Grupa kontrolna PHiD-CV** N=120
Wiek, średnia ± SD (miesiące)		18,8 ± 0,84	18,9 ± 0,87
Płeć, n (%)	chłopcy	56 (47,5%)*	71 (59,2%)*
	dziewczynki	62 (52,5%)*	49 (40,8%)*
Rasa azjatycka, n (%)		117 (99,2%)	119 (99,2%)

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 136. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13® (13vPnC+P80) w porównaniu do szczepionki prototypowej Prevenar 13® (13vPnC-P80) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

[137] 6096A1-009, [138] NCT00366548,			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
RCT, fazy III, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi wieloośrodkowe, podtyp IIA, non-inferiority. <b>Ośrodki:</b> 14 ośrodków w Polsce. <b>Ocena w skali Jadad:</b> 2/5. <b>Ocena w skali GRADE:</b> wysoka.	Dzieci zdrowe w wieku 2-4 miesięcy życia, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom. <b>Liczebność grup:</b> <i>Zrandomizowani:</i> N=500 <i>Populacja ITT:</i> N=500 <b>Grupa badana:</b> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® 13vPnC+P80 (zawierająca polisorbata 80) N=250, <b>Grupa kontrolna:</b> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® 13vPnC-P80 (niezawierająca polisorbata 80) N=250. <b>Schemat podania:</b> <b>Grupa badana:</b> 13vPnC+P80 (zawierająca polisorbata 80) - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia. <b>Grupa kontrolna:</b> 13vPnC-P80 (nie zawierająca polisorbata 80) - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.) podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia. <b>Dodatkowe szczepionki:</b> podawane domięśniowo Pentaxim® (w 2., 3., 4. miesiącu życia), Engerix-B® (w 2. miesiącu życia) i Priorix® (w 12. miesiącu życia).	<b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki. <b>Okres obserwacji:</b> 1 miesiąc po szczepieniu.	
		<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,35 µg/mL,</li> <li>• średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
		<b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• brak danych.</li> </ul>	
		<b>Kryteria włączenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci w wieku 2 miesięcy życia (42-98 dni),</li> <li>• uzyskanie pisemnej zgody na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>	<b>Kryteria wykluczenia</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwwskazania do zastosowania szczepienia,</li> <li>• wcześniejsze szczepienie jakąkolwiek szczepionką przed rozpoczęciem badania.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>			
Badanie randomizowane (nie podano metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (nie podano sposobu zamaskowania); brak charakterystyki populacji (badanie opisano w oparciu o raport FDA); nie podano ile osób wycofało się z badania.			

**Tabela 137. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar 13® (PCV13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

[139] Gadzinowski J., et al. 2011, [140] NCT00464945			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>RCT, fazy III, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, podtyp IIA, <i>non-inferiority</i>.</p> <p>Ośrodki: 9 ośrodków w Polsce. Ocena w skali <i>Jadad</i>: 3/5. Ocena w skali GRADE: wysoka. Sponsor: Wyeth/Pfizer. Rok badania: 2007-2008.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 2 miesięcy 41-99 dni, wcześniej niezszczone przeciw pneumokokom.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> <i>Zrandomizowani</i>: N=269 <i>Populacja ITT</i>: N=269</p> <p><b>Grupa badana:</b> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® (seria komercyjna) N=135, <b>Grupa kontrolna:</b> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® (seria pilotowa) N=134, <i>Populacja PP</i>: N=259</p> <p><b>Grupa badana:</b> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® (seria komercyjna) N=128, <b>Grupa kontrolna:</b> dzieci immunizowane szczepionką Prevenar 13® (seria pilotowa) N=131.</p> <p><b>Schemat podania:</b> <b>Grupa badana:</b> Prevenar 13® - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 5., 4., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia. <b>Grupa kontrolna:</b> Prevenar 13® - szczepionka 13-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 5., 4., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia.</p> <p>Skład obu szczepionek (z serii komercyjnej i z serii pilotowej) był identyczny, podobnie jak proces produkcji, różnica dotyczyła jedynie skali produkcji.</p> <p><b>Dodatkowe szczepionki:</b> podawane domięśniowo w 2., 3., 4. miesiącu życia szczepionka DTaP-IPV-Hib przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowi grypy typu b, polio, w 2. miesiącu życia szczepionka przeciw zapaleniu wątroby typu B, w 12. miesiącu życia szczepionka MMR przeciw odrze, różyczce, śwince.</p>	<p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki. <b>Okres obserwacji:</b> 1 miesiąc po szczepieniu.</p>	
			<b>Oceniane punkty końcowe</b>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• minimalne stężenie ochronne przeciwciał <math>\geq 0,35 \mu\text{g/mL}</math>,</li> <li>• aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie <math>\geq 8</math>,</li> <li>• średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC),</li> <li>• średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
		<p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4 osoby: N=3 z grupy badanej, N=1 z grupy kontrolnej.</li> </ul>	
	<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci w wieku 2 miesięcy (41-99 dni) życia,</li> <li>• wcześniej niezszczone dzieci przeciw pneumokokom, wirusowi grypy typu b, błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio,</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeciwwskazania do szczepienia szczepionką przeciw pneumokokom, błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowi grypy typu b, polio, zapaleniu wątroby typu B, odrze, różyczce, śwince,</li> <li>• wcześniejsze reakcje anafilaktyczne na szczepionkę lub jej składniki,</li> <li>• potwierdzona inwazyjna choroba pneumokokowa wywołana przez <i>Streptococcus pneumoniae</i>,</li> <li>• opóźnienie szczepienia w przypadku wystąpienia: choroby przebiegającej z gorączką, ostrej choroby w ciągu 48 godzin przed szczepieniem, szczepienie w ciągu 14 dni szczepionką inaktywowaną lub w ciągu 28 dni szczepionką z żywymi drobnoustrojami (nieuwzględnionymi w protokole badania) przed podaniem szczepionki badanej, stosowanie antybiotyków przez mniej niż 5 dni.</li> </ul>	
	<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		
	<p>Badanie randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji), podwójnie zamaskowane (nie podano opisu metody zamaskowania); grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 4 osoby wycofały się z badania: N=3 z grupy badanej (N=2 na prośbę rodziców/opiekunów, N=1 utrata z obserwacji), N=1 z grupy kontrolnej (N=1 na prośbę rodziców/opiekunów).</p>		

**Tabela 138. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar 13® (PCV13) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [139]-[140].**

Parametr (szczepienia podstawowe)		Grupa badana PCV13 (seria komercyjna) N=135	Grupa kontrolna PCV13 (seria pilotowa) N=134
Płeć, n (%)	chłopcy	70 (51,9%)	67 (50,0%)
	dziewczynki	65 (48,1%)	67 (50,0%)
Wiek, średnia $\pm$ SD (miesiące)		2,1 $\pm$ 0,6	2,1 $\pm$ 0,5
Masa ciała, średnia $\pm$ SD (kg)		5,4 $\pm$ 0,8	5,3 $\pm$ 0,8
Rasa biała, n (%)		135 (100%)	134 (100%)

**Tabela 139. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

16.2. Opis badań pierwotnych oraz charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniach włączonych do załącznika do analizy klinicznej

[150] Capeding M., et al. 2003, [152]-[153] Puumalainen T., et al. 2002, 2003			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie otwarte, jednośrodkowe, podtyp IIC, bez grupy kontrolnej.</p> <p>Ośrodki: Ośrodek na Filipinach.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: - Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: EU / INCO DC: International Cooperation with Developing Countries.</p> <p>Rok badania: 1998-1999.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 6-9 tygodni, wcześniej nieszczone przeciw pneumokokom.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> <i>Zarejestrowani</i>: N=50 <i>Populacja ITT</i>: N=50 <i>Badanie ukończyło</i>: N=47 <i>Populacja PP</i>: N=47</p> <p><b>Grupa badana:</b> dzieci immunizowane szczepionką 11-PHiD-CV.</p> <p><b>Schemat podania:</b> <b>Grupa badana:</b> 11-PHiD-CV - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia; dawka uzupełniająca w 9. miesiącu życia.</p> <p><b>Dodatkowe szczepionki:</b> podawane domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia: szczepionka DTwP/PRP-T przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowi grypy typu b, oraz szczepionka OPV przeciw polio, szczepionka przeciw zapaleniu wątroby typu B.</p>	<p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 1 miesiąc po szczepieniu (do 18. tygodnia życia).</p>	
	<p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 osoby.</li> </ul>		<p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC),</li> <li>• średnia geometryczna miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci w wieku 6-9 tygodni życia,</li> <li>• dzieci urodzone o czasie co najmniej w 37. tygodniu ciąży,</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>		<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie podano.</li> </ul>
<p><b>Komentarz i ograniczenia badania</b></p> <p>Badanie otwarte; grupy jednolite grup pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); 2 osoby wycofały się z badania: N=1 na prośbę rodziców/opiekunów, N=1 zmiana miejsca zamieszkania.</p>			

Tabela 140. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [150], [152], [153].

Parametr (szczepienia podstawowe)	Grupa badana PHiD-CV N=50	
Płeć, n (%)	chłopcy	27 (54,0%)*
	dziewczynki	23 (46,0%)*
Wiek, średnia [zakres] (tygodnie)	6,6 [6,0-8,0]	

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

Tabela 141. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[151] Puumalainen T., et al. 2003, [154] Olander R., et al. 2001, 161 [155] Wuorimaa T., et al. 2011 162			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie otwarte, wielośrodkowe, podtyp IIC, bez grupy kontrolnej.</p> <p>Ośrodki: ośrodki w Finlandii i Izraelu.</p> <p>Ocena w skali <i>Jadad</i>: - Ocena w skali GRADE: niska.</p> <p>Sponsor: Aventis Pasteur.</p> <p>Rok badania: 1997.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku 13-25 miesięcy, wcześniej nieszczone przeciw pneumokokom.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> <i>Zarejestrowani</i>: N=43 <i>Populacja ITT</i>: N=43 <i>Badanie ukończyło</i>: N=43</p> <p><b>Grupa badana:</b> dzieci immunizowane szczepionką 11-PHiD-CV.</p> <p><b>Schemat podania:</b> <b>Grupa badana:</b> 11-PHiD-CV - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo (nie podano kiedy dokładnie).</p> <p><b>Dodatkowe szczepionki:</b> Populacja fińska: szczepionka DTP przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, szczepionka Hib przeciw wirusowi grypy typu b, szczepionka IPV przeciw polio, szczepionka MMR przeciw odrze, różyczce, śwince. Populacja izraelska: szczepionka DTP-IPV/PRP-T przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, polio, wirusowi grypy typu b lub szczepionka DTP/PRP-T przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, szczepionka OPV przeciw polio, szczepionka Hep B przeciw zapaleniu wątroby typu B, szczepionka MMR przeciw odrze, różyczce, śwince.</p>	<p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 28 ± 5 dni po szczepieniu.</p>	
	<p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0 osób.</li> </ul>		<p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC),</li> <li>• profil bezpieczeństwa.</li> </ul>
	<p><b>Kryteria włączenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zdrowe dzieci 13-25 miesięcy życia,</li> <li>• pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>		<p><b>Kryteria wykluczenia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nie podano.</li> </ul>

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie otwarte; brak dokładnej charakterystyki populacji; żadna osoba nie wycofała się z badania.	

**Tabela 142. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [151], [154], [155].**

Parametr (szczepienia podstawowe)	Grupa badana 11-PHiD-CV N=43
Wiek, średnia [zakres] (miesiące)	23,2 [21,1-24,8] populacja fińska 18,5 [13,0-24,5] populacja izraelska

**Tabela 143. Charakterystyka badania klinicznego o niższej wiarygodności dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

[156] Esposito S., et al. 2007		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
Badanie obserwacyjne, wielośrodkowe, prospektywne, pojedynczo zamaskowane, z grupami równoległymi, podtyp IIIA, <i>superiority</i> . <b>Ośrodki:</b> 11 ośrodków we Włoszech. <b>Ocena w skali NOS:</b> wiarygodne. <b>Ocena w skali GRADE:</b> niska	Dzieci zdrowe w wieku 75-105 dni życia. <b>Liczebność grup:</b> <i>Zarejestrowano:</i> N=1 571 <b>Grupa badana:</b> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=819 <b>Grupa kontrolna:</b> dzieci immunizowane szczepionką heksawalentną DTaP/IPV/HBV/Hib o roli placebo N=752. <i>Analiza PPA:</i> N=1 555 <b>Grupa badana:</b> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=811 <b>Grupa kontrolna:</b> dzieci immunizowane szczepionką heksawalentną DTaP/IPV/HBV/Hib o roli placebo N=744. <b>Schemat podania:</b> <b>Grupa badana:</b> PCV7 - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 3., 5. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 11. miesiącu życia. <b>Grupa kontrolna:</b> Szczepionka heksawalentna DTaP/IPV/HBV/Hib o roli placebo, podawana domięśniowo w 3., 5. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 11. miesiącu życia. <b>Dodatkowe szczepionki:</b> Nie podano.	<b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki. <b>Okres obserwacji:</b> 24. miesiące od podania drugiej dawki szczepionki.
	<b>Oceniane punkty końcowe</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych,</li> <li>ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego,</li> <li>stosowanie antybiotyków i okres podawania,</li> <li>ryzyko wystąpienia zapalenia płuc i innych infekcji dolnych dróg oddechowych.</li> </ul>	
<b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>0 osób.</li> </ul>		
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci,</li> <li>dzieci w wieku 75-105 dni życia,</li> <li>pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>upośledzenie odporności,</li> <li>ciężka choroba przewlekła lub choroba postępująca,</li> <li>wywiad w kierunku napadów drgawkowych,</li> <li>dzieci matek z dodatnim wynikiem HBsAg lub HCV,</li> <li>znana alergia na jakikolwiek ze składników szczepionki,</li> <li>leczenie osłabiające układ immunologiczny w ciągu ostatnich 4. tygodni (np.: dożylna podawanie immunoglobulin, produktów krwiopochodnych, steroidów przez ponad 2. tygodnie, terapia przeciwnowotworowa),</li> <li>podanie leków przeciwzapalnych i/lub przeciwbólowych do 4. godzin przed podaniem szczepionki,</li> <li>wywiad w kierunku choroby pneumokokowej.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		
Badanie obserwacyjne; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych; nie utracono z badania żadnego dziecka, 16 dzieci nie przyjęło zaplanowanych 3 dawek (8 w grupie badanej i 8 w grupie kontrolnej).		

**Tabela 144. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [156].**

16.2. Opis badań pierwotnych oraz charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniach włączonych do załącznika do analizy klinicznej

Parametr		Grupa badana PCV7 N=811	Grupa kontrolna N=744
Płeć, n (%)	chłopcy	476 (58,7%)	413 (55,5%)
	dziewczynki	335 (41,3%)*	331 (44,5%)*
Wiek, mediana [zakres] (dni)		82 [75-104]	82 [76-103]
Karmienie piersią $\geq 3$ miesięcy, n (%)		551 (67,9%)	476 (64,1%)
Liczba dzieci w domu, mediana [zakres]		3 [2-4]	3 [2-4]
Liczba rodzeństwa, mediana [zakres]		1 [0-2]	1 [0-2]
Dzieci przebywające w żłobku/przedszkolu, n (%)		284 (35,0%)	231 (31,0%)
Dzieci zaszczepione przeciw grypie, n (%)		12 (1,5%)	10 (1,3%)

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 145. Charakterystyka badania klinicznego o niższej wiarygodności dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

[157] Kayhty H., et al. 2005		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie otwarte, nierandomizowane, niezamaskowane, wieloośrodkowe, grupa badana otrzymywała obie szczepionki w tym samym czasie, podtyp IVA, non-inferiority.</p> <p><b>Ośrodki:</b> 4 ośrodki w Szwecji.</p> <p><b>Ocena w skali NOS:</b> wiarygodne.</p> <p><b>Ocena w skali GRADE:</b> niska</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku do 3. miesiąca życia.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> <i>Zarejestrowano:</i> N=101 <i>Ukończyło badanie:</i> N=99 <i>Populacja PPA:</i> N=82.</p> <p><b>Schemat podania:</b> <i>Grupa badana:</i> Prevenar® - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 3., 5. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia oraz <u>szczepionka heksawalentna DTaP/IPV/HBV/Hib</u> o roli placebo, podawana domięśniowo w 3., 5. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 12. miesiącu życia.</p> <p><b>Dodatkowe szczepionki:</b> Nie podano.</p>	<p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> 3-6 tygodni po podaniu ostatniej dawki (do 13. miesiąca życia).</p>
	<p><b>Oceniane punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>immunogenność szczepionki mierzona testem ELISA,</li> <li>profil bezpieczeństwa.</li> </ul>	
<p><b>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 osoby.</li> </ul>		
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>zdrowe dzieci,</li> <li>dzieci w wieku 3. miesiąca życia,</li> <li>pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>nie podano.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		
<p>Badanie otwarte, bez randomizacji; nie podano charakterystyki populacji; brak porównania odpowiedzi immunologicznej – brak możliwości oceny skuteczności szczepienia; 2 osoby wycofały się z udziału w badaniu: z powodu nietolerancji leczenia N=1, na prośbę rodziców N=1.</p>		

**Tabela 146. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

[158] Pelton S.I., et al. 2007		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, z grupami równoległymi, podtyp IIIC.</p> <p><b>Ośrodki:</b></p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku do 1 roku życia.</p> <p><b>Liczebność grup:</b> N=1 571</p> <p><i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 2+0 N=3 293</p>	<p><b>Okres leczenia:</b> podanie szczepionki.</p> <p><b>Okres obserwacji:</b> do 3. roku życia.</p>
	<b>Oceniane punkty końcowe</b>	

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Stany Zjednoczone. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska.	Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką PCV7 3+0 N=3 293 Grupa badana: dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 2+1 N=1 916 Grupa kontrolna: dzieci immunizowane szczepionką PCV7 3+1 N=1 916. Schemat podania: Grupa badana: PCV7 - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w schemacie 2+1. Grupa badana: PCV7 - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w schemacie 3+1. Dodatkowe szczepionki: Nie podano.	<ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych,</li> <li>ryzyko hospitalizacji w wyniku zakażenia górnych dróg oddechowych,</li> <li>częstość wizyt ambulatoryjnych,</li> <li>ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego,</li> <li>stosowanie antybiotyków i okres podawania,</li> <li>ryzyko wystąpienia zapalenia płuc i innych infekcji dolnych dróg oddechowych.</li> </ul>
	Osoby utracone z okresu badania i obserwacji • 0 osób.	
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci urodzone między 1 stycznia 2002 roku a 31 grudnia 2002 roku o podobnej historii medycznej,</li> <li>dzieci otrzymały 2 lub 3 dawki w ramach szczepień podstawowych w ciągu pierwszych 7 miesięcy życia.</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci zakażone wirusem HIV,</li> <li>dzieci z zaburzeniami odporności, asplenią, przeszczepem szpiku kostnego lub organów.</li> </ul>
<b>Komentarz i ograniczenia badania</b>		
Badanie obserwacyjne, retrospektywnie; dane pochodzą z medycznej bazy danych; grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych; nie utracono z badania żadnego dziecka.		

**Tabela 147. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniu klinicznym dotyczącym zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych [158].**

Parametr		Grupa badana PCV7 2 dawki N=3 293	Grupa kontrolna PCV7 3 dawki N=3 293	Grupa badana PCV7 3 dawki N=1 916	Grupa kontrolna PCV7 4 dawki N=1 916
Płeć, n (%)	chłopcy	1 702 (51,7%)	1 690 (51,3%)	996 (52,0%)	1 013 (52,9%)
	dziewczynki	1 591 (48,3%)	1 603 (48,7%)	920 (48,0%)	903 (47,1%)
Wiek, mediana (miesiące)	1. dawka	2,2	2,1	2,2	2,1
	2. dawka	5,7	4,2	5,9	4,2
	3. dawka	-	6,2	-	6,2
	4. dawka	-	-	12,9	12,9
Choroba serca		121 (3,7%)	120 (3,6%)	91 (4,7%)	100 (5,2%)
Przewlekła choroba płuc		91 (2,8%)	86 (2,6%)	137 (7,2%)	143 (7,5%)
Przewlekła choroba nerek		38 (1,2%)	38 (1,2%)	23 (1,2%)	14 (0,7%)
Cukrzyca		0 (0,0%)	2 (0,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Anemia sierpowa tokrwinkowa, inna hemoglobinopatia		8 (0,2%)	4 (0,1%)	7 (0,4%)	9 (0,5%)
Wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego		0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Wszczepiony implant ślimakowy		0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Ogółem		245 (7,4%)	237 (7,2%)	242 (12,6%)	248 (12,9%)

\* wartości obliczone przez autorów analizy.

**Tabela 148. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w**

16.2. Opis badań pierwotnych oraz charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w badaniach włączonych do załącznika do analizy klinicznej

### profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[159] Rodenburg G.D., et al. 2010		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, z grupami równoległymi, podtyp IIIC. Ośrodki: Brak danych. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Dzieci zdrowe w wieku do 2. roku życia. Liczebność grup: <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 2+0 N=80 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 3+0 N=98 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 2+1 N=72 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 w schemacie 3+1 N=90. Schemat podania: <u>Grupa badana:</u> PCV7 - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w schemacie 2+1 w 2., 4. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 11. miesiącu życia; w schemacie 2+0 w 2., 4. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna:</u> PCV7 - szczepionka 7-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w schemacie 3+1 w 2., 3., 4. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 11. miesiącu życia; w schemacie 3+0 w 2., 3., 4. miesiącu życia. <u>Dodatkowe szczepionki:</u> Nie podano.</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc od podania szczepionki.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p>	<p>• minimalne stężenie ochronne przeciwciał <math>\geq 0,35 \mu\text{g/mL}</math>.</p>
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p>		
<p>• 0 osób.</p>		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<p>Badanie pierwsze dotyczy schematu szczepień 2+1: • zdrowe dzieci, urodzone między czerwcem a grudniem 2005 roku, • dzieci w wieku poniżej 12 tygodni życia, • dzieci wcześniej nieszczepione, • dzieci mieszkające w rejonie prowadzenia badania. Badanie drugie dotyczy schematu szczepień 3+1: • dzieci urodzone w okresie od kwietnia 2006 roku (nie uwzględniono szczepień wyrównujących dla starszych dzieci), • zdrowe dzieci, nadające się do zaszczepienia za pomocą szczepionki DTP-IPV-Hib, • pisemna zgoda na udział w badaniu od rodziców lub prawnych opiekunów.</p>		<p>Badanie pierwsze dotyczy schematu szczepień 2+1: • zaburzenia odporności, • zaburzenia chromosomowe lub anatomiczne w obrębie twarzy-czaszki, • bariera językowa lub prawdopodobna zmiana miejsca zamieszkania w okresie obserwacji. Badanie drugie dotyczy schematu szczepień 3+1: • zaburzenia odporności, • w wywiadzie choroba neurologiczna (w tym epilepsja), • wcześniejsze szczepienie jakąkolwiek szczepionką inną od tych uwzględnionych w narodowym programie szczepień.</p>
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne; dane pochodzą z 2 badań klinicznych; brak charakterystyki populacji, podano tylko, że grupy dzieci były porównywalne pod względem płci, wieku, czasu pobrania krwi (średni wiek w czasie pobrania krwi po szczepieniu przypominającym wyniósł: 12,1 miesiący (schemat 3+1) vs 11,3 miesiący (schemat 2+1)); nie utracono z badania żadnego dziecka.</p>		

Tabela 149. Charakterystyka badania klinicznego dotyczącego zastosowania szczepionki Prevenar® (PCV7) w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.

[160] Stoecker Ch. et al., 2012		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kliniczno-kontrolne. Ośrodki: Ośrodki kliniczne w USA Podtyp badania: IIID. Ocena w skali Jadad: nie dotyczy. Ocena w skali NOS: wiarygodne. Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Populacja zdrowych dzieci urodzonych w 2002 roku, które otrzymały szczepionkę PCV7 w schemacie 2+1 lub 3+1. Liczebność grupy (kohorty) badanej: N=10 152 (schemat 3+1). Liczebność grupy (kohorty) kontrolnej: N=8 515 (schemat 2+1). Schemat podania: Pierwsza dawka szczepionki podana w czasie co najmniej 6 tygodni od urodzenia, a druga dawka podana co najmniej 4 tygodnie później, ale nie później niż po 7. miesiącu życia (schemat 2+1). Pierwsza dawka podana co najmniej 3 tygodnie po urodzeniu, druga po upływie co najmniej 4 tygodni, a trzecia dawka podana przed ukończeniem 7. miesiąca życia (schemat 3+1).</p>	<p><u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki PCV7 dzieciom urodzonym w 2002 roku. <u>Okres obserwacji:</u> okres po szczepieniu pierwotnym, a podaniem dawki uzupełniającej oraz okres od podania dawki uzupełniającej do wieku 4 lat.</p>
	<p>Oceniane punkty końcowe</p>	<p>• częstość występowania ostrego zapalenia ucha środkowego.</p>
<p>Osoby utracone z okresu badania i obserwacji</p>		
<p>• nie dotyczy.</p>		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<p>• Brak danych.</p>		<p>• Brak danych.</p>
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Wieloośrodkowe badanie o niższej wiarygodności, obserwacyjne, retrospektywne. Informacje dotyczące analizowanej kohorty dzieci, schematu szczepień ochronnych oraz występowania AOM uzyskano na podstawie danych zebranych w elektronicznym systemie ubezpieczeń zdrowotnych w okresie od 1 stycznia 2002 roku do 31 grudnia 2005 roku. Brak charakterystyki analizowanej populacji.</p>		

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

---

### **16.3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar®**

#### **Charakterystyka Produktu Leczniczego Prevenar® (PCV7)**

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty charakterystyki produktu leczniczego Prevenar® firmy Wyeth umieszczonej na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) [172] oraz Streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [171].

Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki pneumokokowe.

Produkt farmaceutyczny według klasyfikacji ATC: J07AL02.

Wskazania do stosowania:

Czynne uodpornienie przeciwko chorobie wywołanej przez serotypy 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F i 23F *Streptococcus pneumoniae* (włączając sepsę, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie płuc, bakterięmię i ostre zapalenie ucha środkowego) o u niemowląt i dzieci od 2. miesiąca życia do 5. roku życia.

Dawkowanie i sposób podania:

*Niemowlęta w wieku 2-6 miesięcy*

Podstawowy cykl szczepienia obejmuje trzy dawki, każda po 0,5 ml, pierwsza dawka zwykle podawana w drugim miesiącu życia, przy zachowaniu odstępu przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami. Czwartą dawkę zaleca się w drugim roku życia.

Alternatywnie, jeżeli Prevenar® jest podawany w ramach obowiązującego programu szczepień, można rozważyć zastosowanie 2-dawkowego schematu szczepienia. Pierwsza dawka może być podana od drugiego miesiąca życia, druga dawka przynajmniej 2 miesiące później, a trzecia (uzupełniająca) w 11-15. miesiącu życia.

*Starsze niemowlęta i dzieci, które nie były wcześniej szczepione*

- niemowlęta w wieku 7-11 miesięcy: dwie dawki, każda po 0,5 ml przy zachowaniu odstępu przynajmniej 1 miesiąca pomiędzy dawkami; trzecią dawkę zaleca się w drugim roku życia,
- dzieci w wieku 12-23 miesięcy: dwie dawki, każda po 0,5 ml przy zachowaniu odstępu przynajmniej 2 miesięcy pomiędzy dawkami,
- dzieci w wieku 24 miesięcy-5 lat: jednorazowa dawka.

Nie stwierdzono do tej pory, czy istnieje konieczność stosowania dawki przypominającej po powyżej przedstawionych schematach szczepienia.

Szczepionkę należy wstrzykiwać domięśniowo. Preferowane miejsca wstrzyknięcia to przednioboczna

powierzchnia uda (mięsień obszerny boczny) u niemowląt oraz mięsień naramienny u młodszych dzieci.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancje czynne, na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na toksoid błoniczy,
- podanie szczepionki należy odroczyć u pacjentów z ostrą chorobą przebiegającą z gorączką.

Stosowanie z innymi szczepionkami:

Prevenar® można podawać równocześnie z innymi szczepionkami pediatrycznymi zgodnie z obowiązującym programem szczepień ochronnych.

Różne szczepionki parenteralne należy zawsze wstrzykiwać w różne miejsca.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Prevenar® (PCV7) zostały szczegółowo omówione w rozdziale – Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa niniejszej analizy klinicznej.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Wyeth Lederle Vaccines S.A., Pleinlaan 17 Boulevard de la Plaine, 1050 Brussel – Bruxelles, Belgia.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

EU/1/00/167/001, EU/1/00/167/002, EU/1/00/167/005.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

02.02.2001, 12.04.2006.



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

## 16.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do meta-analizy

### 16.4.1. 11-PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

**Tabela 150. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.**

11-PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Ocena nie punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>ładad</i>
[10]-[12] Prymula R. et al. 2006, 2008, 2010	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Dzieci zdrowe w wieku 6-20 tygodni. <i>Zrandomizowani</i> : N=4 968 <u>Grupa badana</u> : dzieci immunizowane szczepionką Synflorix <sup>®</sup> N=2 489 <u>Grupa kontrolna</u> : dzieci immunizowane szczepionką Havrix <sup>®</sup> N=2 479. Analiza PP.	<u>Grupa badana</u> : Synflorix <sup>®</sup> - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 3., 4., 5. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 15.-18. miesiącu życia. <u>Grupa kontrolna</u> : Havrix <sup>®</sup> - szczepionka zawierająca antygeny wirusa zapalenia wątroby typu A, podawana domięśniowo w 3., 4., 5., miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 15.-18. miesiącu życia.	Ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego. Ryzyko wystąpienia epizodu klinicznego związanego z zapaleniem ucha środkowego. Ryzyko identyfikacji u dziecka serotypu pneumokokowego, który występował w szczepionce. Ryzyko identyfikacji u dziecka serotypu pneumokokowego, który nie występował w szczepionce. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia</u> : podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji</u> : 31 dni po szczepieniu (do 24.-27. miesiąca życia).	4
[1]-[2] Lucero M. et al. 2009, [3] Soininen A. et al. 2009, [4] Vakevainen M. et al. 2010, [5] Ugpo J. et al. 2009, [6] Arcay J. et al. 2007, [7] Sanvictores D.H., et al. 2012	RCT, faza III, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Dzieci zdrowe w wieku <2 lat. <i>Zrandomizowani</i> : N=12 194 <u>Grupa badana</u> : dzieci immunizowane szczepionką 11-PHiD-CV N=6 098 <u>Grupa kontrolna</u> : dzieci otrzymujące placebo (sól fizjologiczną) N=6 096. Analiza PP i ITT.	<u>Grupa badana</u> : 11-PHiD-CV - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia. <u>Grupa kontrolna</u> : placebo - szczepionka zawierająca sól fizjologiczną, podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia.	Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc. Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby wywołanej przez serotypy pneumokoków zawartych w szczepionce. Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ ). Ocena nosicielstwa pneumokoków. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia</u> : podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji</u> : do 24. miesiąca życia lub wycofania z badania lub zgonu lub zakończenia badania 31 grudnia 2004 roku.	5
[8] Nurkka A. et al. 2004	RCT, faza II, pojedynczo zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Dzieci zdrowe w wieku około 2 miesięcy życia. <i>Zrandomizowani</i> : N=154 <u>Grupa badana</u> : dzieci immunizowane szczepionką 11-PHiD-CV w schemacie 3+1 N=51 <u>Grupa badana</u> : dzieci immunizowane szczepionką 11-PHiD-CV w schemacie 3+0 oraz szczepionką polisacharydową 23-walentną N=51	<u>Grupa badana</u> : 11-PHiD-CV - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia. <u>Grupa badana</u> : 11-PHiD-CV - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia w postaci	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ ). Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia</u> : podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji</u> : 1 miesiąc (po podaniu szczepionki w 2., 7., 13.-16. miesiącu życia).	2

## 16.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do meta-analizy

11-PHiD-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Ocena punktów końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jędad
		<u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Energix-B® N=52. Analiza ITT i PP.	szczepionki polisacharydowej 23-walentnej. <u>Grupa kontrolna:</u> Energix-B® - szczepionka zawierająca antygeny wirusa zapalenia wątroby typu B, podawana domięśniowo w 2., 4., 6. miesiącu życia; dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia w postaci szczepionki 11-PHiD-CV.			
[9] Lucero M. et al. 2004	RCT, podwójnie zamaskowane, w układzie równoległym, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA.	Dzieci zdrowe w wieku 6-9 tygodni życia. <i>Zrandomizowani:</i> N=180 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką 11-PHiD-CV w schemacie 3+0 N=60 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką 11-PHiD-CV w schemacie 1+0 N=60 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką przeciw meningokokom N=60. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> 11-PHiD-CV - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia. <u>Grupa kontrolna:</u> 11-PHiD-CV - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w 18. tygodniu życia. <u>Grupa kontrolna:</u> MACV - szczepionka zawierająca antygeny meningokoków, podawana domięśniowo w 6., 10., 14. tygodniu życia.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35$ µg/mL) – wyniki przedstawiono jedynie na wykresach bez podania konkretnych danych liczbowych. Aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie $\geq 8$ – wyniki przedstawiono jedynie na wykresach bez podania konkretnych danych liczbowych. Średnia geometryczna stężenia przeciwciał (GMC). Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc (po podaniu szczepionki w 6., 18 tygodniu oraz w 9. miesiącu życia).	4
<b>Komentarz i podsumowanie badań, dla których przeprowadzono meta-analizę</b>						
Meta-analiza wyników badań: [10]-[12] oraz [1]-[7] oraz [8] oraz [9]	<u>Podobny opis badań:</u> RCT, w układzie równoległym, wielośrodkowe, <i>superiority</i> , podtyp IIA.  <u>Różnice dotyczą:</u> zamaskowania: podwójnego w badaniach: [10]-[12], [1]-[7], [9], pojedynczego w badaniu [8];  fazy badania: III w badaniu [1]-[7] faza II w badaniu [8], nie podano w badaniu [10]-[12], [9].	<u>Zbliżona charakterystyka pacjentów:</u> zdrowe dzieci, szczepione po raz pierwszy przeciw pneumokokom, <u> pewne różnice dotyczyły wieku:</u> 6-20 tygodni w badaniu [10]-[12], poniżej 2 lat w badaniu [1]-[7], około 2 miesięcy w badaniu [8], 6-9 tygodni w [9], <u> oraz analizy:</u> analiza PP w badaniach [10]-[12] i [9], analiza PP i ITT w badaniach [1]-[7] i [8].	<u>Podobny schemat szczepienia 3+0:</u> grupa badana otrzymywała szczepionkę 11-walentną przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.) podawaną domięśniowo. <u> Pewne różnice dotyczyły metodyki badania:</u> w badaniach: [10]-[12], [8], [9], grupa kontrolna otrzymywała szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych, w badaniu [1]-[7] grupa kontrolna otrzymywała placebo (sól fizjologiczną); <u> wieku, w jakim poddano dzieci szczepieniom:</u> 3., 4., 5. miesiąc życia, dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia w badaniu [10]-[12], 2., 4., 6. miesiąc życia, dawka uzupełniająca w 12.-15. miesiącu życia w badaniu [8], 6., 10., 14. tydzień życia w badaniach [1]-[7], [9]; <u> oraz schematu szczepień:</u> 3+0 w badaniach: [1]-[7], [9], 3+1 w badaniach: [10]-[12], [8].	<u> Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa były zbliżone. Różnice dotyczyły analizowanych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej:</u> w badaniu [10]-[12] oceniano: ryzyko wystąpienia: ostrego zapalenia ucha środkowego, epizodu klinicznego związanego z zapaleniem ucha środkowego oraz ryzyko identyfikacji: serotypu pneumokokowego, który występował w szczepionce, serotypu pneumokokowego, który nie występował w szczepionce; w badaniu [1]-[7] oceniano: ryzyko wystąpienia: zapalenia płuc, inwazyjnej choroby wywołanej przez serotypy pneumokoków zawartych w szczepionce oraz nosicielstwo pneumokoków; w badaniu [8], [1]-[7] i [9] oceniano odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,35$ µg/mL), jednak w badaniu [9]	<u> Okres leczenia był taki sam</u> we wszystkich badaniach, czyli podanie szczepionki. <u> Okres obserwacji był zbliżony:</u> trwał 1 miesiąc od szczepienia w badaniach [10]-[12] (do 24.-27. miesiąca życia), [8] (2., 7., 13.-16. miesiącu życia), [9] (6., 18 tygodniu oraz w 9. miesiącu życia), a w badaniu [1]-[7] do 24. miesiąca życia lub wycofania z badania lub zgonu lub zakończenia badania.	<u> Ocena badań była różna:</u> badania: [10]-[12] i [9] oceniono na 4 punkty, badanie [1]-[7] na 5 punktów badanie [8] na 2 punkty.

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

11-PH1D-CV vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Jadad</i>
				wyniki przedstawiono jedynie na wykresach bez podania konkretnych danych liczbowych, a w badaniu [1]-[7] wyniki podano tylko dla serotypów 6A i 19A; w badaniu [9] oceniano również odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie $\geq 8$ , średnią geometryczną stężenia przeciwciał (GMC).		
Podsumowując, ze względu na istotne różnice między badaniami [1]-[7], [8], [9], [10]-[12] w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych oraz sposobu przedstawienia wyników nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników badań.						

#### 16.4.2. PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych

Tabela 151. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.

PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Jadad</i>
Black S., et al. 2000 [13] Black S., et al. 2002 [14]-[15] Fireman B., et al. 2003 [16] Schinefield H., et al. 2002 [17] Black S., et al. 2007 [18], Hansen J., et al. 2006 [19]	RCT, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, z grupami równoległymi; <i>superiority</i> .	Dzieci do 6. miesiąca życia szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; dzieci zdrowe. Subpopulacja dzieci z niedowagą urodzeniową (<750 g i <2 500 g po urodzeniu) lub wcześniaki (poród między 32-38. tygodniem ciąży) [17]. <i>Zrandomizowani:</i> N=37 868 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=18 927 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane szczepionką przeciw meningokokom N=18 941. Analiza ITT i PP.	<i>Grupa badana:</i> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem CRM <sub>197</sub> . <i>Grupa kontrolna:</i> MCV - szczepionka zawierająca antygeny meningokokowe grupy C. Szczepienia w 2., 4., 6. miesiącu życia oraz 12.-15. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej [13], [14]. Ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego [13], [14]. Profil bezpieczeństwa [13], [14]. Ryzyko występowania zapalenia płuc [14], [15]. Ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego do 3. roku życia [16]. Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej w grupie ryzyka ( wcześniaki) [17].	<i>Okres leczenia:</i> podanie szczepionki. <i>Okres obserwacji:</i> około 1 roku.	2
Black S., et al. 2006 [20]	RCT, otwarte, wielośrodkowe, z grupami równoległymi; <i>non-inferiority</i> .	Dzieci w wieku 12-15. miesięcy szczepione wcześniej przeciwko pneumokokom; dzieci zdrowe. <i>Zrandomizowani:</i> N=694 <i>Grupa badana:</i> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=347 <i>Grupa kontrolna:</i> dzieci immunizowane	<i>Grupa badana:</i> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem CRM <sub>197</sub> , podana równocześnie ze szczepionką przeciw odrze, śwince i różyczce. <i>Grupa kontrolna:</i> MMR - szczepionka zawierająca antygeny odrzy, świnki i różyczki, po 2 tygodniach	Różnice w stężeniu przeciwciał. Profil bezpieczeństwa.	<i>Okres leczenia:</i> podanie szczepionki. <i>Okres obserwacji:</i> 6-9 tygodni po szczepieniu.	2

## 16.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do meta-analizy

PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jada
		szczepionką MMR N=347. Analiza PP.	podanie szczepionki PCV7. Szczepienia w 12.-15. miesiącu życia.			
Tichmann-Schumann I., et al. 2005 [21]	RCT, otwarte, wieloośrodkowe, z grupami równoległymi; <i>non-inferiority</i> .	Dzieci w wieku 8-16. tygodni szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; dzieci zdrowe. <i>Zrandomizowani:</i> N=345 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=175 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką Infanrix hexa® N=170. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem CRM <sub>197</sub> , podawana wspólnie ze szczepionką Infanrix hexa®. <u>Grupa kontrolna:</u> szczepionka Infanrix hexa® - bez podania szczepionki przeciw pneumokokowej. Szczepienia w 2., 3., 4. miesiącu życia oraz w 12.-23. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Różnice w stężeniu przeciwciał. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.	2
Moulton L., et al. 2001 [22] O'Brien K., et al. 2003 [23] O'Brien K., et al. 2007 [24], [25] O'Brien K., et al. 2008 [26] O'Brien K., et al. 2001 [27], Millar E.V., et al. 2009, 2008, 2007, 2006 [28]-[31]	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, z grupami równoległymi; <i>superiority</i> .	Dzieci w wieku 6. tygodni 24. miesiący szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; dzieci z populacji Indian Navaho oraz Apaczów. <i>Zrandomizowani:</i> N=8 091 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=4 165 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką MnCC N=3 926. Analiza ITT i PP.	<u>Grupa badana:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem CRM <sub>197</sub> . <u>Grupa kontrolna:</u> MCV - szczepionka zawierająca antygeny meningokokowe grupy C. Szczepienia w 2., 4., 6., miesiącu życia oraz w 12.-15. miesiącu życia (dzieci w wieku 6 tygodni - 7 miesięcy.), 2 dawki w ciągu 2 miesięcy i w 12.-15. miesiącu życia (dzieci w wieku 7-11 miesięcy), 2 dawki w ciągu 2 miesięcy (dzieci w wieku 12-23 miesięcy).	Ryzyko wystąpienia epizodu zapalenia ucha środkowego [26]. Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej [23]. Odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał [24]. Różnice odsetku dzieci zaszczepionych i niezaszczepionych, które są nosicielami pneumokoków [25].	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> do ukończenia 2. roku życia.	4
Eskola J., et al. 2001 [32] Straetemans M., et al. 2003 [33] Palmu A., et al. 2004 [34] Kilpi T., et al. 2003 [35] Nurkka A., et al. 2004 [36] Palmu A. et al. 2008 [37], Ekstrom N. et al. 2005 [38], Ekstrom N. et al. 2013 [38a], Kilpi T., et al. 2000 [39],	RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, z grupami równoległymi; badanie prospektywne, kohortowe; <i>superiority</i> .	Dzieci w wieku 2-24. miesiący szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; zdrowe dzieci. <i>Zrandomizowani:</i> N=2 497 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7CRM <sub>197</sub> N=831 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7OMP N=835 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B N=831. Analiza ITT i PP.	<u>Grupa badana:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem CRM <sub>197</sub> lub z białkiem OMP. <u>Grupa kontrolna:</u> szczepionka zawierająca antygeny przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Szczepienia 2., 4., 6. miesiącu życia oraz w 12. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego [32]. Odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $\geq 0,3 \mu\text{g/mL}$ , $\geq 0,5 \mu\text{g/mL}$ ; $\geq 1 \mu\text{g/mL}$ ) [32] i [35]. Ryzyko wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego [32]. Ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego bez ostrej infekcji [33]. Ryzyko konieczności przeprowadzenia tympanostomii [33], [41]. Ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego [34]. Ryzyko niewykrycia odpowiednich przeciwciał w ślinie [36]. Ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego [35].	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> do 2. roku życia [32], [33], [35], do 5. roku życia dzieci [34], [36], [40], [41], do 13. roku życia dzieci [40].	5

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Jadad</i>
Sarasoja I., et al 2013 [40], Jokinen J., et al. 2013 [41]				Ryzyko wystąpienia nawrotu zapalenia ucha środkowego [40].		
Li R.C., et al. 2008 [42], Li R.C., et al. 2009 [43]	RCT, otwarte, z grupami równoległymi; <i>nie</i> podano jakiego typu.	Dzieci w wieku 3-4 miesięcy szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; zdrowe dzieci. <i>Zrandomizowani:</i> N=800 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 + DTaP N=300 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7, potem DTaP N=296 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką DTaP N=201. Analiza ITT i PP.	<u>Grupa badana:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem CRM <sub>197</sub> ; + DTaP. <u>Grupa kontrolna:</u> DTaP - szczepionka zawierająca antygeny przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi. <u>Grupa badana:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem CRM <sub>197</sub> ; podana ≥7 dni przed szczepionką DTaP. Szczepienia 3., 4., 5. miesiącu życia oraz w 12.-15. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał (≥0,35 µg/mL). Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 30-50 dni po ostatnim szczepieniu.	2
Russell F.M., et al. 2009 [44], Russell F.M., et al. 2011 [45]	RCT, pojedynczo zamaskowane, z grupami równoległymi; podano jakiego typu.	Dzieci w wieku 6-8 tygodni szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; zdrowe dzieci. <i>Zrandomizowani:</i> N=552 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7, 3 dawki N=136 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7, 2 dawki N=156 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7, 1 dawka N=128 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionkami Hibex <sup>®</sup> /Tritanrix <sup>®</sup> -HepB <sup>®</sup> N=63. Analiza ITT i PP.	<u>Grupa badana:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem CRM <sub>197</sub> . <u>Grupa kontrolna:</u> Hibex <sup>®</sup> /Tritanrix <sup>®</sup> -HepB <sup>®</sup> - szczepionki zawierająca antygeny przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowi grypy typu b, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. Szczepienia 6., 10., 14. tygodniu życia.	Odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał (≥0,35 µg/mL, ≥1 µg/mL). Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> do 9. miesiąca życia.	3
Komentarz i podsumowanie badań, dla których przeprowadzono meta-analizę						
<b>Meta-analiza wyników badań:</b> [13]-[19] oraz [20] oraz [21] oraz [22]-[31] oraz [32]-[41] oraz [42]-[43] oraz [44]-[45]	Wszystkie badania są badaniami RCT, z grupami równoległymi; badania [13]-[19], [22]-[31] i [32]-[41] są badaniami typu <i>superiority</i> , badania [20] i [21] są badaniami typu <i>non-inferiority</i> , badania [42]-[43] i [44]-[45] nie podano jakiego typu;	We wszystkich badaniach uczestniczyły zdrowe dzieci, szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom, w wieku do 2. lat, z wyjątkiem badania [20] i subpopulacji dzieci z niedowagą urodzeniową i urodzonych przedwcześnie w badaniu [17]. W badaniach wyniki przedstawiono dla populacji ITT i PP [13]-[19], [22]-[31] i [32]-[41], [42]-[43], [44]-[45] w badaniach [20], [21] tylko dla populacji PP.	We wszystkich badaniach stosowano szczepionkę przeciw pneumokokom PCV7. We wszystkich badaniach grupa kontrolna otrzymała szczepionki niezawierające antygenów pneumokokowych: szczepionkę przeciw meningokokom w badaniach [13]-[19], [22]-[31], szczepionkę przeciw odrze, śwince i różyczce w badaniu [20], szczepionkę przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B w badaniach [32]-[41] i [21], szczepionkę przeciw błonicy, tężcowi i krztuścowi w badaniu [42]-[43], szczepionki przeciw błonicy, tężcowi, krztuścowi, wirusowi grypy typu b, wirusowemu zapaleniu wątroby typu B. W badaniach [13]-[19], [22]-[31] i [32]-[41] dzieci	Ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej oceniano w badaniach [13]-[14], [23] oraz w grupie ryzyka [17]. Ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego oceniano w badaniach [13]-[16], [26], [32]-[35]. Ryzyko wystąpienia zapalenia płuc oceniano w badaniu [14]-[15]. Odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał [20], [21], [24], [32] (podano tylko wartości dla dzieci zaszczepionych), [42]-[43], [44]. Ryzyko nosicielstwa pneumokoków	Okres obserwacji po zaszczepieniu był zróżnicowany, w badaniu [20] wynosił 6-9. tygodni, w badaniu [21] - 1. miesiąc, w badaniu [42]-[43] 30-50 dni, w badaniu [44] do 9. miesiąca życia, w badaniu [13]-[19] około 1. roku, w badaniu [22]-[31] do 2. roku życia, a w badaniu [32]-[41] do 13. roku życia.	Badania [13]-[19], [20], [21], [42]-[43] oceniono na 2 punkty, badanie [44]-[45] na 3 punkty, badanie [22]-[31] na 4

16.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do meta-analizy

PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Jadad</i>
	badania [13]-[19], [22]-[31], [32]-[41] są podwójnie zamaskowane, badanie [44]-[45] jest pojedynczo zamaskowane, badania [13]-[19], [21], [42]-[43] są badaniami otwartymi.		szczepiono w 2., 4., 6. miesiącu życia oraz w 12-15. miesiącu życia, w badaniu [20] przedstawiono jedynie wyniki dla dawki uzupełniającej podanej w 12-15. miesiącu życia, w badaniu [21] dzieci szczepiono w 2., 3., 4. miesiącu życia oraz w 12-23. miesiącu życia, w badaniu [42]-[43] dzieci szczepiono 3., 4., 5. miesiącu życia oraz w 12.-15. miesiącu życia dawka uzupełniająca, w badaniu [44]-[45] dzieci szczepiono w 6., 10., 14. tygodniu życia.	po szczepieniu oceniano w badaniu [25]. Ryzyko niewykrycia odpowiednich przeciwciał w ślinie po szczepieniu [36]. Ryzyko wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego [32]. Profil bezpieczeństwa [13]-[19], [20], [21].		punkty, badanie [32]-[41] na 5 punktów
<p><b>Podsumowując, ze względu na duże podobieństwa w metodyce uwzględnionych badań, populacji, stosowanych schematów szczepień oraz okresu obserwacji możliwe było przeprowadzenie meta-analizy wyników badań.</b> Meta-analiza wyników badań klinicznych, bezpośrednio porównujących 7-walentną szczepionkę przeciw pneumokokową PCV7 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych, możliwa była jedynie w odniesieniu do następujących punktów końcowych, uwzględnionych w badaniach, ze względu na podobieństwo ich definicji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko wystąpienia inwazyjnej choroby pneumokokowej oceniano w badaniach [13]-[14], [23],             <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko wystąpienia zapalenia ucha środkowego oceniano w badaniach [16], [26], [32],</li> </ul> </li> <li>ryzyko wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego oceniano w badaniach [26], [32],             <ul style="list-style-type: none"> <li>ryzyko wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego [21], [32],</li> </ul> </li> <li>ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych oceniano w badaniach [13], [20], [21],</li> <li>odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał <math>\geq 0,35 \mu\text{g/mL}</math> [42], [44] w schemacie 3+0,             <ul style="list-style-type: none"> <li>profil bezpieczeństwa [13], [21] i [21], [32].</li> </ul> </li> </ul>						

16.4.3. PHiD-CV vs PCV7

Tabela 152. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w porównaniu do szczepionki PCV7.

PHiD-CV vs PCV7						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Jadad</i>
PN-PD-DIT-001 [56]-[57], NCT00307554 [58], PN-PD-DIT-007 [59], NCT0037096 [60], Vesikari T., et al. 2009 [61], Vesikari T., et al. 2010 [62],	RCT, fazy III z grupami równoległymi; wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane (dla zawartości kapsułek) pojedynczo zamaskowane (dla porównania grup); <i>non-inferiority</i> .	Dzieci do 6. miesiąca życia (42.-90. dzień życia przy pierwszym szczepieniu) szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; dzieci zdrowe i urodzone w 36.-42. tygodniu ciąży. <i>Zrandomizowani:</i> N=1 650 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PHiD-CV N=1 235 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=415. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> PHiD-CV - 10-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z toksoidami błonicy, tężca oraz z białkiem nośnikowym D. <u>Grupa kontrolna:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 2., 3., 4. miesiącu życia i w 12.-18. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$ . Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie $\geq 8$ . Zmiany w mianie przeciwciał po szczepieniu. GMT, GMC. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc po zakończeniu szczepień w schemacie 3+1, dalsze obserwacje do 1 i 2 lat po dawce uzupełniającej.	4

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

PHiD-CV vs PCV7						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Jadad</i>
Chevallier B., et al. 2009 [94]						
PN-PD-DIT-003 [63]-[64], NCT00307541 [65]	RCT, fazy IIIa pojedynczo zamaskowane, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, nie podano jakiego typu.	Dzieci w 8-16 tygodniu życia (56.-118. dzień życia przy pierwszym szczepieniu) szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; dzieci zdrowe i urodzone w 36.-42. tygodniu ciąży. <i>Zrandomizowani:</i> N=134 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PHiD-CV N=70 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=64. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> PHiD-CV - 10-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z toksoidami błonicy, tęcza oraz z białkiem nośnikowym D. <u>Grupa kontrolna:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 2., 3., 4. miesiącu życia. Dawka uzupełniająca w 11.-14. miesiącu życia – szczepienie szczepionką nieskoniugowaną PPV23.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ . Aktywność opsonofagocyta przeciwciał w mianie $\geq 8$ . GMT, GMC. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc po zakończeniu szczepień (dzieci wieku 46-50 miesięcy życia).	2
PN-PD-DIT-011 [66]-[67], NCT00334334 [68]-[70], PN-PD-DIT-017 BST: 011 [71], NCT00463437 [72]-[73], Wysocki J, et al. 2009 [74], Chevallier B., et al. 2009 [94]	RCT, fazy III, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, otwarte; <i>non-inferiority</i> .	Dzieci do 6. miesiąca życia (42.-118. dzień życia przy pierwszym szczepieniu) szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; dzieci zdrowe i urodzone w 36.-42. tygodniu ciąży. <i>Zrandomizowani:</i> N=1 548 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PHiD-CV N=1 158 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=390. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> PHiD-CV - 10-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z toksoidami błonicy, tęcza oraz z białkiem nośnikowym D. <u>Grupa kontrolna:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 2., 4., 6. miesiąc życia i w 11.-18. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ . Aktywność opsonofagocyta przeciwciał w mianie $\geq 8$ . GMT, GMC. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc po szczepieniu (dzieci w wieku 18 miesięcy życia).	2
PN-PD-DIT-012 [77], NCT00344318 [78], Bernal N., et al. 2009 [80], Chevallier B., et al. 2009 [94], PN-PD-DIT-018 BST: 012 [77], NCT00344318 [78], Bernal N., et al. 2011 [80]	RCT, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe, <i>non-inferiority</i> .	Dzieci do 6. miesiąca życia (6. -12. tydzień życia przy pierwszym szczepieniu) szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; dzieci zdrowe i urodzone w 36.-42. tygodniu ciąży. <i>Zrandomizowani:</i> N=806 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PHiD-CV N=603 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=203. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> PHiD-CV - 10-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z toksoidami błonicy, tęcza oraz z białkiem nośnikowym D. <u>Grupa kontrolna:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 2., 4., 6. miesiącu życia – populacja polska; w 6., 10., 14. tygodniu życia – populacja filipińska, dawka uzupełniająca w 12.-18. miesiącu życia.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ . Aktywność opsonofagocyta przeciwciał w mianie $\geq 8$ . GMT, GMC. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc po zakończeniu szczepień (dzieci w wieku 18 miesięcy życia).	4
10PN-PD-DIT-	RCT, fazy III,	Dzieci w wieku 6-12 tygodni życia (42.-90.	Grupa badana 1: PHiD-CV - 10-walentna szczepionka	Minimalne stężenie ochronne	Okres leczenia:	2

## 16.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do meta-analizy

PHiD-CV vs PCV7						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schema t szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jada
027 [81], Van Den Bergh M.R., et al. 2010, 2011, 2012, 2013 [82]-[85] NCT00652951 [86]	pojedynczo zamaskowane, z grupami równoległymi, jednoośrodkowe; <i>non-inferiority</i> .	dzień życia przy pierwszym szczepieniu) szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; dzieci zdrowe i urodzone w po 36. tygodniu ciąży. <i>Zrandomizowani</i> : N=780 <u>Grupa badana 1</u> : dzieci immunizowane szczepionką PHiD-CV N=260 <u>Grupa badana 2</u> : dzieci immunizowane szczepionką PHiD-CV N=260 <u>Grupa kontrolna</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=260. Analiza PP.	zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z toksoidami błonicy, tężca oraz z białkiem nośnikowym D; + DTPa-H8V-IPV/Hib. <u>Grupa badana 2</u> : PHiD-CV - 10-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z toksoidami błonicy, tężca oraz z białkiem nośnikowym D; + DTPa-IPV-Hib. <u>Grupa kontrolna</u> : PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> ; + DTPa-IPV-Hib. Szczepienia w 2., 3., 4. miesiącu życia i w 11.-13. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ . Aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie $\geq 8$ . GMT, GMC. Profil bezpieczeństwa.	podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji</u> : 1 miesiąc po zakończeniu szczepień (dzieci w wieku 13 miesięcy życia).	
10PN-PD-DIT-036 [87], NCT00680914 [88]-[89], 10PN-PD-DIT-063 BST; 036 [90], NCT00911144 [91]-[92], Kim C.H., et al. 2011 [93]	RCT, fazy III, pojedynczo zamaskowane, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe; <i>non-inferiority</i> .	Dzieci w wieku 6-12 tygodni życia (42.-90. dzień życia przy pierwszym szczepieniu) szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; dzieci zdrowe i urodzone w 36.-42. tygodniu ciąży. <i>Zrandomizowani</i> : N=503 <u>Grupa badana</u> : dzieci immunizowane szczepionką PHiD-CV N=374 <u>Grupa kontrolna</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=129. Analiza PP.	<u>Grupa badana</u> : PHiD-CV - 10-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z toksoidami błonicy, tężca oraz z białkiem nośnikowym D. <u>Grupa kontrolna</u> : PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia po 2., 4., 6. miesiącu od włączenia do badania i w 12.-18. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ . Aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie $\geq 8$ . GMT, GMC. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia</u> : podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji</u> : 1 miesiąc po zakończeniu szczepień (dzieci w wieku około 18 miesięcy życia).	2
<b>Komentarz i podsumowanie badań, dla których przeprowadzono meta-analizę</b>						
<b>Meta-analiza wyników badań:</b> [56]-[62], [63]-[65], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93]	Wszystkie włączone badania są RCT, z grupami równoległymi, wieloośrodkowe (z wyjątkiem badania [81]-[86] - 1-ośrodkowe). Badania: [56]-[62], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93] są typu <i>non-inferiority</i> , a badanie [63]-[65] nie podano jakiego jest typu. Badania: [56]-[62], [75]-[80] są podwójnie	We wszystkich badaniach uczestniczyły zdrowe dzieci do 6. miesiąca życia, szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; urodzone w 36-42. tygodniu ciąży. We wszystkich badaniach analizowano populację PP.	We wszystkich badaniach dzieci szczepiono szczepionką PHiD-CV: 10-walentną szczepionką zawierającą antygeny pneumokokowe: 1., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.; skoniugowane z toksoidami błonicy, tężca oraz z białkiem nośnikowym D. We wszystkich badaniach dzieci szczepiono szczepionką PCV7: 7-walentną szczepionką zawierającą antygeny pneumokokowe: 4., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . W badaniach: [56]-[62], [63]-[65], [81]-[86] dzieci szczepiono w 2., 3., 4. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 12.-18. miesiącu życia w badaniu [56]-[62], w 11.-14. miesiącu życia w badaniu [63]-[65] szczepionką PPV23, w 11.-13. miesiącu życia w badaniu [81]-[86], w badaniach [66]-[74], [75]-[80], [87]-[93] dzieci	We wszystkich badaniach oceniano: - odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,2$ $\mu\text{g/mL}$ , - odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytną przeciwciał w mianie $\geq 8$ , - średnią geometryczną stężenia przeciwciał (GMC), - średnią geometryczną miana opsonofagocytnego przeciwciał (GMT), - profil bezpieczeństwa.	W badaniach okres obserwacji wyniósł 1 miesiąc po zaszczepieniu (po szczepieniach pierwotnych, po dawce uzupełniającej).	Badania [63]-[65], [66]-[74], [81]-[86], [87]-[93] oceniono na 2 punkty, badania [56]-[62], [75]-[80] na 4 punkty.



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

PHiD-CV vs PCV7						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>ładad</i>
	zamaskowane, badania [63]-[65], [81]-[86], [87]-[93] są pojedynczo zamaskowane, badanie [66]-[74] jest otwarte.		szczepiono w 2., 4., 6. miesiącu życia, dawka uzupełniająca w 11.-18. miesiącu życia w badaniu [66]-[74], w 12.-18. miesiącu życia w badaniu [75]-[80] i [87]-[93], w badaniu [75]-[80] dzieci z populacji filipińskiej szczepiono w 6., 10., 14. tygodniu życia.			
<p>Podsumowując, ze względu na duże podobieństwa w metodyce uwzględnionych badań, populacji, stosowanych schematów szczepień oraz okresu obserwacji możliwe było przeprowadzenie meta-analazy wyników badań. Meta-analiza wyników badań klinicznych, bezpośrednio porównujących 10-walentną szczepionkę przeciw pneumokokową PHiD-CV z 7-walentną szczepionką przeciw pneumokokową PCV7, możliwa była jedynie w odniesieniu do następujących punktów końcowych, uwzględnionych w badaniach, ze względu na podobieństwa ich definicji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek dzieci osiagających minimalne stężenie ochronne przeciwciał <math>\geq 0,2 \mu\text{g/mL}</math> oceniono w badaniach [56][57][61]; [63][64]; [66][67][70][74]; [75][76]; [81][83]; [87][89][93]; w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 oraz w badaniach [59][61]; [63][64]; [71][73][74]; [77]; [81]; [90][92][93]; w schemacie szczepień 3+1,</li> <li>• odsetek dzieci osiagających aktywność opsonofagocytarną w mianie <math>\geq 8</math> oceniono w badaniach [56][57][61]; [63][64]; [66][67][70][74]; [75][76]; [81][83]; [87][89][93]; w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 oraz w badaniach [59][61]; [63][64]; [71][73][74]; [77]; [81]; [90][92][93]; w schemacie szczepień 3+1,</li> <li>• ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych oceniono w badaniach [57]; [64]; [67][74]; [75]; [81][83]; [87]; w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 oraz w badaniach [61][94]; [71][73][94]; [77][80]; [81]; [90][92]; w schemacie szczepień 3+1.</li> </ul> <p>W badaniu [63]-[65] podczas szczepienia uzupełniającego zastosowano nieskoniugowaną szczepionkę PPV23, z tego względu wyników badania w schemacie 3+1 nie uwzględniono.</p>						

#### 16.4.4. PCV7 vs PCV13

Tabela 153. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki PCV13 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w porównaniu do szczepionki PCV7.

PCV13 vs PCV7						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>ładad</i>
Bryant K.A., et al. 2010 [97], NCT00205803 [98]-[99]	RCT, z grupami równoległymi; wieloośrodkowe, bez zamaskowania; <i>non-inferiority</i> .	Dzieci w 2. miesiącu życia (6,0.-13,8. tydzień życia przy pierwszym szczepieniu) szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom; dzieci zdrowe i urodzone w $\geq 36$ . tygodniu ciąży. <i>Zrandomizowani:</i> N=249 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV13 N=122 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=127. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> PCV13 - 13-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . <u>Grupa kontrolna:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6A., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 2., 4., 6. miesiącu życia.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ . GMT, GMC. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc po zakończeniu szczepień.	3
Kieniger D.M., et al. 2010 [100], Cooper D., et al. 2011 [101],	RCT, z grupami równoległymi; wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane; <i>non-</i>	Dzieci w 2. miesiącu życia (56.-112. dzień życia przy pierwszym szczepieniu) szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom. <i>Zrandomizowani:</i> N=605	<u>Grupa badana:</u> PCV13 - 13-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . <u>Grupa kontrolna:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ . Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie $\geq 8$ . GMT, GMC.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc po zakończeniu szczepień.	5

## 16.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do meta-analizy

PCV13 vs PCV7						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
Gimenez-Sanchez F., et al. 2011 [102], NCT00366340 [103]-[104]	<i>inferiority.</i>	<u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV13 N=302 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=303. Analiza PP.	zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6A., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 2., 3., 4. miesiącu życia i w 11.-12. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Profil bezpieczeństwa.		
Yeh S.H., et al. 2010 [105], Bryant M., et al. 2009 [106], NCT00373958 [107]-[108], Bryant K.A., et al. 2013 [109]	RCT, z grupami równoległymi; wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane; <i>non-inferiority.</i>	Dzieci w 2. miesiącu życia (42.-98. dzień życia przy pierwszym szczepieniu) szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom. <i>Zrandomizowani:</i> N=666 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV13 N=334 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=332. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> PCV13 - 13-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . <u>Grupa kontrolna:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6A., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 2., 4., 6. miesiącu życia i w 12-15. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ . Aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie $\geq 8$ . GMT, GMC. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc po zakończeniu szczepień.	5
Snape M.D., et al. 2010 [133], NCT00384059 [134]-[135]	RCT, z grupami równoległymi; wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane; <i>non-inferiority.</i>	Dzieci w wieku 6-14 tygodni życia, szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom. <i>Zrandomizowani:</i> N=286 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV13 N=141 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=145. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> PCV13 - 13-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . <u>Grupa kontrolna:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6A., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 2., 4. miesiącu życia i w 12. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ . GMC. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc po zakończeniu szczepień.	2
Esposito S., et al. 2010 [136]	RCT, z grupami równoległymi; wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane; <i>non-inferiority.</i>	Dzieci w wieku 3. miesiącu życia (75.-105. dzień życia przy pierwszym szczepieniu), szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom. <i>Zrandomizowani:</i> N=606 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV13 N=303 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=303. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> PCV13 - 13-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . <u>Grupa kontrolna:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6A., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 3., 5. miesiącu życia i w 11. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (podano zakres liczby dzieci). Aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie $\geq 8$ . GMT, GMC. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc po zakończeniu szczepień.	2
Martinon-Torres F., et al. 2012 [110], NCT00474539 [111]-[112]	RCT, z grupami równoległymi; wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane; <i>non-inferiority.</i>	Dzieci w 42.-98. dniu życia przy pierwszym szczepieniu, szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom. <i>Zrandomizowani:</i> N=449 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV13 N=223 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=226. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> PCV13 - 13-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . <u>Grupa kontrolna:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6A., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 2., 4., 6. miesiącu życia i w 15. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (dane tylko dla szczepionki PCV13). GMC (dane tylko dla szczepionki PCV13). Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc po zakończeniu szczepień (6 miesięcy po przyjęciu ostatniego szczepienia utrzymywano kontakt telefoniczny).	3
Vanderkooi	RCT, z grupami	Dzieci w 2. miesiącu życia (42.-98. dniu	Grupa badana: PCV13 - 13-walentna szczepionka	Minimalne stężenie ochronne	<u>Okres leczenia:</u>	3

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

PCV13 vs PCV7						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Jedak</i>
O.G., et al. 2012 [116]	równoległymi; wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane; <i>non-inferiority</i> .	życia przy pierwszym szczepieniu), szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom. <i>Zrandomizowani:</i> N=603 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV13 N=300 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=303. Analiza PP.	zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . <u>Grupa kontrolna:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6A., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 2., 4., 6. miesiącu życia i w 12. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (dane tylko dla szczepionki PCV13). Profil bezpieczeństwa (podano zakresy liczby dzieci uczestniczących w badaniu).	podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc po zakończeniu szczepień.	
Grimprel E., et al. 2011 [117]	RCT, z grupami równoległymi; wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane; <i>non-inferiority</i> .	Dzieci w 2. miesiącu życia (42.-98. dniu życia przy pierwszym szczepieniu), szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom. <i>Zrandomizowani:</i> N=613 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV13 N=304 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=309. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> PCV13 - 13-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . <u>Grupa kontrolna:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6A., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 2., 3., 4. miesiącu życia i w 12. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (dane tylko dla szczepionki PCV13). Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie $\geq 8$ (porównanie dawki uzupełniającej w grupie otrzymującej 4 dawki szczepionki PCV13 i w grupie otrzymującej 3 dawki szczepionki PCV7 i szczepionkę PCV13 jako dawkę uzupełniającą, ponadto podano zakresy dzieci uczestniczących w badaniu). GMT (porównanie dawki uzupełniającej w grupie otrzymującej 4 dawki szczepionki PCV13 i w grupie otrzymującej 3 dawki szczepionki PCV7 i szczepionkę PCV13 jako dawkę uzupełniającą, ponadto podano zakresy dzieci uczestniczących w badaniu). GMC. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc po zakończeniu szczepień.	4
Huang L.M., et al. 2012 [113], NCT0068870 [114]-[115]	RCT, z grupami równoległymi; wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane; <i>non-inferiority</i> .	Dzieci w 2. miesiącu życia (42.-98. dniu życia przy pierwszym szczepieniu), szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom. <i>Zrandomizowani:</i> N=168 <u>Grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV13 N=84 <u>Grupa kontrolna:</u> dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=84. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> PCV13 - 13-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . <u>Grupa kontrolna:</u> PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6A., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 2., 4., 6. miesiącu życia i w 15. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ . GMC. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 28-42 dni po zakończeniu szczepień.	3
Diez-Domingo J., et al. 2009 [130]	RCT, z grupami równoległymi; wielośrodkowe,	Dzieci w 2. miesiącu życia (42.-98. dniu życia przy pierwszym szczepieniu), szczepione po raz pierwszy przeciwko	<u>Grupa badana:</u> PCV13 - 13-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (dane tylko dla szczepionki PCV13).	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u>	3

## 16.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do meta-analizy

PCV13 vs PCV7						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
(doniesienie konferencyjne) NCT00368966 [131]-[132]	podwójnie zamaskowane; <i>non-inferiority</i> .	pneumokokom. <i>Zrandomizowani</i> : N=619 <u>Grupa badana</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV13 N=315 <u>Grupa kontrolna</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=304. Analiza PP.	skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . <u>Grupa kontrolna</u> : PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6A., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 2., 4., 6. miesiącu życia i w 15. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	GMC (dane tylko dla szczepionki PCV13). Profil bezpieczeństwa.	1 miesiąc po zakończeniu szczepień.	
6096A1-3005 (NCT00444457) [118]-[120], [137]	RCT, z grupami równoległymi; wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane; <i>non-inferiority</i> .	Dzieci w 2. miesiącu życia (42.-98. dniu życia przy pierwszym szczepieniu), szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom. <i>Zrandomizowani</i> : N=1 712 <u>Grupa badana</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV13 N=1 466 <u>Grupa kontrolna</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=246. Analiza PP.	<u>Grupa badana</u> : PCV13 - 13-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . <u>Grupa kontrolna</u> : PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6A., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 2., 4., 6. miesiącu życia i w 12. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ . GMC. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia</u> : podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji</u> : 1 miesiąc po zakończeniu szczepień.	3
NCT00452790 [121]-[122], Amdekar Y.K., et al. 2013 [123]	RCT, z grupami równoległymi; wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane; nie podano jakiego typu.	Dzieci w 6. tygodniu życia (42.-72. dniu życia przy pierwszym szczepieniu), szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom. <i>Zrandomizowani</i> : N=709 <u>Grupa badana</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV13 N=354 <u>Grupa kontrolna</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=355. Analiza PP.	<u>Grupa badana</u> : PCV13 - 13-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . <u>Grupa kontrolna</u> : PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6A., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 6., 10., 14. tygodniu życia i w 12. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ . GMC. Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia</u> : podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji</u> : 1 miesiąc po zakończeniu szczepień.	3
Weckx L., Y., et al. 2012 [124], NCT00676091 [125]-[126]	RCT, z grupami równoległymi; wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane; <i>non-inferiority</i> .	Dzieci w 1. miesiącu życia (28-54. dniu życia przy pierwszym szczepieniu), szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom. <i>Zrandomizowani</i> : N=325 <u>Grupa badana</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV13 N=163 <u>Grupa kontrolna</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=162. Analiza PP.	<u>Grupa badana</u> : PCV13 - 13-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . <u>Grupa kontrolna</u> : PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6A., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 2., 4., 6. miesiącu życia i w 12. miesiącu życia dawka uzupełniająca.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ . GMC (dane tylko dla szczepionki PCV13, podano zakres liczby uczestników). Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia</u> : podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji</u> : około 1 miesiąc po zakończeniu szczepień (27-56 dni).	3
Kim D.S., et al. 2013 [127], NCT00689351 [128]-[129]	RCT, z grupami równoległymi; wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane; nie podano jakiego typu.	Dzieci w 1. miesiącu życia przy pierwszym szczepieniu, szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom. <i>Zrandomizowani</i> : N=180 <u>Grupa badana</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV13 N=91 <u>Grupa kontrolna</u> : dzieci immunizowane szczepionką PCV7 N=89. Analiza PP.	<u>Grupa badana</u> : PCV13 - 13-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . <u>Grupa kontrolna</u> : PCV7 - 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6A., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . Szczepienia w 2., 4., 6. miesiącu życia i w 12.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ . GMC, GMT. Aktywność opsonofagocytna przeciwciał (inna wartość miana). Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia</u> : podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji</u> : około 1 miesiąc po zakończeniu szczepień (28-42 dni).	4

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

PCV13 vs PCV7						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Jadad</i>
			miesiącu życia dawka uzupełniająca.			
<b>Komentarz i podsumowanie badań, dla których przeprowadzono meta-analizę</b>						
Meta-analiza wyników badań: [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [116], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132], [133]-[135], [136]	Wszystkie włączone badania są RCT, z grupami równoległymi, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane (z wyjątkiem badania [97]-[99] – otwarte), typu <i>non-inferiority</i> (z wyjątkiem badań [118]-[120] i [137], [128]-[129], [130]-[132] - nie podano jakiego typu).	We wszystkich badaniach uczestniczyły zdrowe dzieci około 2. miesiąca życia, szczepione po raz pierwszy przeciwko pneumokokom. We wszystkich badaniach analizowano populację PP.	We wszystkich badaniach dzieci szczepiono szczepionką PCV13: 13-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 1., 3., 4., 5., 6A., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19A., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . We wszystkich badaniach dzieci szczepiono szczepionką PCV7: 7-walentna szczepionka zawierająca antygeny pneumokokowe: 4., 6A., 6B., 9V., 14., 18C., 19F., 23F. skoniugowane z białkiem nośnikowym CRM <sub>197</sub> . W badaniach [97]-[99], [105]-[109], [110]-[112], [116], [113]-[115], [118]-[120] i [137], [124]-[126], [128]-[129], [130]-[132] dzieci szczepiono w 2., 4., 6. miesiącu życia, w badaniu [105]-[109] dzieci szczepiono w 12-15. miesiącu życia dawką uzupełniająca, w badaniach [110]-[112] i [113]-[115], [130]-[132]. w 15. miesiącu życia, w badaniach [116] i [118]-[120] i [137] w 12. miesiącu życia, w badaniach [100]-[104], [117], dzieci szczepiono w 2., 3., 4. miesiącu życia, w badaniu [100]-[104] w 11.-12. miesiącu życia dawką uzupełniająca, w badaniu [117] w 12. miesiącu życia. w badaniu [133]-[135] dzieci szczepiono w 2., 4. miesiącu życia i w 12. miesiącu życia dawką uzupełniająca, w badaniu [136] dzieci szczepiono w 3., 5. miesiącu życia i w 11. miesiącu życia dawką uzupełniająca, w badaniu [121]-[123] dzieci szczepiono w 6., 10., 14. tygodniu życia i w 12. miesiącu życia dawką uzupełniająca.	We wszystkich badaniach oceniano: - odsetek dzieci osiagających minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35 \mu\text{g/mL}$ [97], [99]; [100], [104]; [105], [106], [108]; [113], [115]; [122], [123]; [124], [126]; [127], [129], [120] i [137], - odsetek dzieci osiagających aktywność opsonofagocytarną przeciwciał w mianie $\geq 8$ [99]; [104]; [106], [108], - średnią geometryczną stężenia przeciwciał (GMC) [97], [100], [105]-[106], [113], [122], [137], - średnią geometryczną miana opsonofagocytarnego przeciwciał (GMT) vs [97], [100], [105]-[106] - profil bezpieczeństwa [97], [99]; [100], [104]; [105], [108]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [119], [120]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132].	We wszystkich badaniach okres obserwacji wyniósł 1 miesiąc po szczepieniu.	Badania [133]-[135], [136] oceniono na 2 punkty, badania [97]-[99], [110]-[112], [113]-[115], [116], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [130]-[132] oceniono na 3 punkty, badania [117], [127]-[129] na 4 punkty, badania [100]-[104], [105]-[109]

#### 16.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do meta-analizy

PCV13 vs PCV7						
Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Jedak</i>
						na 5 punktów.
<p>Podsumowując, ze względu na duże podobieństwa w metodyce uwzględnionych badań, populacji, stosowanych schematów szczepienia oraz okresu obserwacji możliwe było przeprowadzenie meta-analizy wyników badań. Meta-analiza wyników badań klinicznych, bezpośrednio porównujących 13-walentną szczepionkę przeciw pneumokokową PCV13 z 7-walentną szczepionką przeciw pneumokokową PCV7, możliwa była jedynie w odniesieniu do następujących punktów końcowych, uwzględnionych w badaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał <math>\geq 0,35 \mu\text{g/mL}</math> oceniono w badaniach [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [113]-[115], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129] w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 i [97]-[99], [113]-[115], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129] w schemacie szczepień 3+1,</li> <li>odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną w mianie <math>\geq 8</math> oceniono w badaniach [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109] w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 oraz [105]-[109] w schemacie szczepień 3+1,</li> <li>ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych oceniono w badaniach w badaniach [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132] w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 i w schemacie szczepień 3+1.</li> </ul> <p>W badaniu [116] nie zawarto wystarczająco dokładnych wyników, aby można je było wykorzystać w meta-analizie, a w badaniach [133]-[135], [136] stosowano schemat szczepień 2+1, ponieważ nie było badań do porównania ze szczepionką PHiD-CV w tym schemacie, nie uwzględniono ich.</p>						

#### 16.5. Badania o niższej wiarygodności

##### 16.5.1. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia meta-analizy

#### 11-PHiD-CV bez grupy kontrolnej

Tabela 154. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych, dotyczących zastosowania szczepionki 11-PHiD-CV w profilaktyce zakażeń pneumokokowych – badania bez grupy kontrolnej.

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>Jedak</i>
[150] Capeding M. Z. R., et al. 2003, [153] Puimalainen T., et al. 2002, [151] Puimalainen T., et al. 2003 [152] Puimalainen T., et al. 2003	Obserwacyjne, otwarte, bez grupy kontrolnej, podtyp IIIA.	Zdrowe dzieci urodzone w co najmniej 37. tygodniu ciąży, w wieku 6-9 tygodni życia w trakcie pierwszego szczepienia. <i>Liczba dzieci zarejestrowanych:</i> N=50 <u>grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką 11-PHiD-CV. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> 11PHiD-CV - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), podawana domięśniowo w schemacie 3 szczepień podstawowych w 6., 10. i 14. tygodniu życia oraz w 9. miesiącu życia – dawka uzupełniająca.	Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ( $>1,0 \mu\text{g/mL}$ ). GMC. Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie $\geq 8$ . Profil bezpieczeństwa.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 1 miesiąc.	Nie dotyczy

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Akronim badania [referencja]	Opis badania	Populacja	Schemat szczepienia	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena <i>ładad</i>
[154] Ölander R. M., et al. 2001, [155] Wuorimaa T., et al. 2001	Obserwacyjne, otwarte, bez grupy kontrolnej, podtyp IIIA.	Zdrowe dzieci, w wieku 18,5-23,2 miesiący życia, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki przeciwko błonicy i tężcowi. <i>Liczba dzieci zarejestrowanych:</i> N=63 <u>grupa badana:</u> dzieci immunizowane szczepionką 11-PHiD-CV. Analiza PP.	<u>Grupa badana:</u> 11PHiD-CV - szczepionka 11-walentna przeciw pneumokokom (antygeny: 1., 3., 4., 5., 6B., 7F., 9V., 14., 18C., 19F., 23F.), zawierająca lub nie wodorotlenku glinu – adjuwant, podana w pojedynczej dawce.	GMC. GMF.	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 28 dni ± 5 dni.	Nie dotyczy
<b>Komentarz i podsumowanie badań, dla których przeprowadzono meta-analizę</b>						
<b>Meta-analiza wyników badań:</b> [150]-[153], [154]-[155].	Badania były obserwacyjne, otwarte, bez grupy kontrolnej, podtyp IIIA.	W badaniach uczestniczyły zdrowe dzieci, wcześniej nieszczepione przeciw pneumokokom. W badaniu [150]-[153] uczestniczyły dzieci w wieku 6-9 tygodni życia, w badaniu [154]-[155] w wieku 18,5-23,2 miesiący życia. W badaniach analizowano populację PP.	Różnice dotyczyły liczby dawek szczepionki 11-PHiD-CV oraz czasu ich podania: w badaniu [150]-[153] szczepionkę 11-PHiD-CV podawano domięśniowo w schemacie 3 szczepień podstawowych w 6., 10. i 14. tygodniu życia oraz w 9. miesiącu życia – dawka uzupełniająca, w badaniu [154]-[155] szczepionkę 11-PHiD-CV podano w jednej dawce w wieku 18,5-23,2 miesiący życia, zawierającą lub nie adjuwant.	W badaniach analizowano różne punkty końcowe: w badaniu [150]-[153] – odsetek dzieci osiągających minimalne stężenie ochronne przeciwciał (>1,0 µg/mL), odsetek dzieci osiągających aktywność opsonofagocytarną przeciwciał (miano ≥8), GMC (przeciw antygenom pneumokoków), profil bezpieczeństwa, w badaniu [154]-[155] – GMF i GMC (przeciw antygenom błonicy i tężca).	<u>Okres leczenia:</u> podanie szczepionki. <u>Okres obserwacji:</u> 31 dni.	Nie dotyczy
Podsumowując, ze względu na duże różnice w charakterystyce populacji (dzieci w różnym wieku), schemacie szczepień (schemat 3+1 vs 1+0) oraz analizowanych punktach końcowych, nie było możliwe przeprowadzenie meta-analizy wyników badań [150]-[153], [154]-[155].						

## 16.5.2. Analiza wyników badań klinicznych o niższej wiarygodności

### 11-PHiD-CV bez grupy kontrolnej

**Tabela 155. Charakterystyka i wyniki badania o niższej wiarygodności dotyczącego 11-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (11-PHiD-CV).**

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
[150] Capeding M. Z. R., et al. 2003, [153] Puumalainen T., et al. 2002, [151] Puumalainen T., et al. 2003, [152] Puumalainen T., et al. 2003			
Badanie obserwacyjne przeprowadzone bez randomizacji, zamaskowania ( <i>open label</i> ) i grupy kontrolnej na terenie Cabuyao (Filipiny)	Populacja zdrowych dzieci urodzonych w co najmniej 37. tygodniu ciąży w okresie od czerwca 1998 do sierpnia 1999 w wieku 6-9 tygodni życia, które przystąpiły do narodowego	<u>Grupa badana:</u> 11-walentna szczepionka przeciw pneumokokowa skoniugowana z toksoidem błonicy oraz białkiem tężca (11-PHiD-CV (prawe ramię) + szczepionka przeciwko tężcowi, błonicy oraz wirusowi grypy	Przyczyny wykluczenia dzieci z badania: decyzja rodziców/opiekunów: 1/50 (2,0%)*, zmiana miejsca zamieszkania: 1/50 (2,0%)* hipotoniczny epizod hiporeaktywny występujący po immunizacji: 1/50 (2,0%)* <b>IMMUNOGENNOŚĆ</b> GMC (µg/mL) przeciwciał:

## 16.5. Badania o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
<p>oceniające immunogenność oraz bezpieczeństwo stosowania 11-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (11-PHID-CV) podawanej w 6., 10. i 14. tygodniu życia oraz w 9. miesiącu życia, oraz szczepionek DTwP//PRT-T + OPV.</p> <p>Sponsor: EU / INCO DC: International Cooperation with Developing Countries Podtyp badania: IIIA</p>	<p>programu szczepień: N=50.</p> <p>Liczba dzieci, którym pobrano próbkę krwi do badania przed iniekcją w 6. tygodniu życia: N=49/50 (98,0%)*.</p> <p>Liczba dzieci, którzy ukończyli serię 3 szczepień: N=47/50 (94,0%)*.</p> <p>Liczba dzieci, u których dokonano oceny immunogenności szczepionki w 9. miesiącu życia: N=45/50 (90,0%)*.</p>	<p>typu b (DTwP//PRP-T) + szczepionka przeciwko wirusowi wątroby typu B (lewe ramię) + doustna szczepionka przeciwko wirusowi polio.</p> <p>Oceny immunogenności dokonano na podstawie badań laboratoryjnych próbek krwi pobranych przed wykonaniem szczepień w 6. i 14. tygodniu życia oraz w 9. miesiącu życia, a także po przyjęciu 1. i 3. dawki w 10. i 18. tygodniu życia oraz 4. dawki w 10. miesiącu życia (1 miesiąc po przyjęciu każdej dawki szczepionek)</p> <p>Oceny związanej z działaniami niepożądanymi występującymi w miejscu podania dokonano w trakcie 30 minut od wykonania iniekcji. Pozostałe działania niepożądane obserwowano w trakcie 5 dni po wykonaniu iniekcji.</p>	<p><b>Anty-1:</b> badanie w 6. tygodniu życia (przed) (n=49): 0,48 (95% CI: 0,34; 0,68), badanie w 10. tygodniu życia (po) (n=49): 1,59 (95% CI: 1,12; 2,26), badanie w 14. tygodniu życia (przed) (n=47): 12,72 (95% CI: 10,2; 15,92), badanie w 18. tygodniu życia (po) (n=47): 15,23 (95% CI: 12,75; 18,19), badanie w 9. miesiącu życia (przed) (n=45): 2,99 (95% CI: 2,28; 3,93), badanie w 10. miesiącu życia (po) (n=45): 14,46 (95% CI: 11,36; 18,40),</p> <p><b>Anty-3:</b> badanie w 6. tygodniu życia (przed) (n=49): 0,40 (95% CI: 0,30; 0,54), badanie w 10. tygodniu życia (po) (n=49): 1,99 (95% CI: 1,61; 2,47), badanie w 14. tygodniu życia (przed) (n=47): 5,54 (95% CI: 4,37; 7,02), badanie w 18. tygodniu życia (n=47): 4,87 (95% CI: 3,91; 6,08), badanie w 9. miesiącu życia (przed) (n=45): 0,76 (95% CI: 0,62; 0,94), badanie w 10. miesiącu życia (po) (n=45): 3,59 (95% CI: 2,81; 4,58),</p> <p><b>Anty-4:</b> badanie w 6. tygodniu życia (przed) (n=49): 0,27 (95% CI: 0,19; 0,38), badanie w 10. tygodniu życia (po) (n=49): 1,33 (95% CI: 0,87; 2,03), badanie w 14. tygodniu życia (przed) (n=47): 14,22 (95% CI: 11,19; 18,06), badanie w 18. tygodniu życia (po) (n=47): 23,41 (95% CI: 18,95; 28,92), badanie w 9. miesiącu życia (przed) (n=45): 5,10 (95% CI: 3,89; 6,69), badanie w 10. miesiącu życia (n=45): 30,15 (95% CI: 23,82; 38,17),</p> <p><b>Anty-5:</b> badanie w 6. tygodniu życia (przed) (n=49): 0,53 (95% CI: 0,37; 0,77), badanie w 10. tygodniu życia (po) (n=49): 2,28 (95% CI: 1,65; 3,16), badanie w 14. tygodniu życia (przed) (n=47): 12,34 (95% CI: 10,07; 15,11), badanie w 18. tygodniu życia (po) (n=47): 12,49 (95% CI: 10,77; 14,48), badanie w 9. miesiącu życia (przed) (n=45): 2,80 (95% CI: 2,20; 3,56), badanie w 10. miesiącu życia (po) (n=45): 11,80 (95% CI: 8,96; 15,55),</p> <p><b>Anty-6B:</b> badanie w 6. tygodniu życia (przed) (n=49): 0,33 (95% CI: 0,24; 0,46), badanie w 10. tygodniu życia (po) (n=49): 0,20 (95% CI: 0,14; 0,28), badanie w 14. tygodniu życia (przed) (n=47): 0,33 (95% CI: 0,23; 0,47), badanie w 18. tygodniu życia (po) (n=47): 1,12 (95% CI: 0,77; 1,61), badanie w 9. miesiącu życia (przed) (n=45): 0,46 (95% CI: 0,35; 0,61), badanie w 10. miesiącu życia (po) (n=45): 2,02 (95% CI: 1,37; 2,98),</p> <p><b>Anty-7F:</b> badanie w 6. tygodniu życia (przed) (n=49): 0,80 (95% CI: 0,58; 1,12), badanie w 10. tygodniu życia (po) (n=49): 0,99 (95% CI: 0,73; 1,34), badanie w 14. tygodniu życia (przed) (n=47): 4,89 (95% CI: 3,60; 6,65), badanie w 18. tygodniu życia (po) (n=47): 8,87 (95% CI: 6,82; 11,53), badanie w 9. miesiącu życia (przed) (n=45): 2,64 (95% CI: 2,02; 3,45), badanie w 10. miesiącu życia (po) (n=45): 17,79 (95% CI: 13,34; 23,74),</p> <p><b>Anty-9V:</b> badanie w 6. tygodniu życia (przed) (n=49): 0,53 (95% CI: 0,39; 0,77), badanie w 10. tygodniu życia (po) (n=49): 0,41 (95% CI: 0,30; 0,56), badanie w 14. tygodniu życia (przed) (n=47): 2,49 (95% CI: 1,87; 3,30), badanie w 18. tygodniu życia (po) (n=47): 7,69 (95% CI: 6,27; 9,43), badanie w 9. miesiącu życia (przed) (n=45): 1,55 (95% CI: 1,14; 2,11), badanie w 10. miesiącu życia (po) (n=45): 7,89 (95% CI: 6,14; 10,38),</p> <p><b>Anty-14:</b> badanie w 6. tygodniu życia (przed) (n=49): 1,54 (95% CI: 1,03; 2,53), badanie w 10. tygodniu życia (po) (n=49): 0,89 (95% CI: 0,59; 1,33), badanie w 14. tygodniu życia (przed) (n=47): 1,29 (95% CI: 0,91; 1,83), badanie w 18. tygodniu życia (po) (n=47): 2,18 (95% CI: 1,65; 2,87), badanie w 9. miesiącu życia (przed) (n=45): 0,58 (95% CI: 0,41; 0,82), badanie w 10. miesiącu życia (po) (n=45): 1,65 (95% CI: 1,07; 2,56),</p> <p><b>Anty-18C:</b> badanie w 6. tygodniu życia (przed) (n=49): 0,38 (95% CI: 0,26; 0,52),</p>



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>badanie w 10. tygodniu życia (po) (n=49): 0,41 (95% CI: 0,28; 0,60),            badanie w 14. tygodniu życia (przed) (n=47): 2,66 (95% CI: 1,86; 3,82),            badanie w 18. tygodniu życia (po) (n=47): 4,50 (95% CI: 3,18; 6,38),            badanie w 9. miesiącu życia (przed) (n=45): 0,39 (95% CI: 0,26; 0,58),            badanie w 10. miesiącu życia (po) (n=45): 1,86 (95% CI: 1,25; 2,78),  <b>Anty-19F:</b> badanie w 6. tygodniu życia (przed) (n=49): 0,96 (95% CI: 0,64; 1,45),            badanie w 10. tygodniu życia (po) (n=49): 1,01 (95% CI: 0,71; 1,43),            badanie w 14. tygodniu życia (przed) (n=47): 4,62 (95% CI: 3,40; 6,27),            badanie w 18. tygodniu życia (po) (n=47): 16,11 (95% CI: 12,81; 20,24),            badanie w 9. miesiącu życia (przed) (n=45): 5,72 (95% CI: 4,26; 7,67),            badanie w 10. miesiącu (po) (n=45): 33,43 (95% CI: 25,62; 43,62)  <b>Anty-23F:</b> badanie w 6. tygodniu życia (przed) (n=49): 0,49 (95% CI: 0,35; 0,73),            badanie w 10. tygodniu życia (po) (n=49): 0,32 (95% CI: 0,23; 0,45),            badanie w 14. tygodniu życia (przed) (n=47): 0,86 (95% CI: 0,63; 1,17),            badanie w 18. tygodniu życia (po) (n=47): 3,89 (95% CI: 2,83; 5,34),            badanie w 9. miesiącu życia (przed) (n=45): 1,45 (95% CI: 1,01; 2,08),            badanie w 10. miesiącu (po) (n=45): 8,22 (95% CI: 5,90; 11,45).</p> <p>GMC przeciwciał przeciwko wszystkim serotypom z wyjątkiem przeciwciał przeciwko serotypowi 14. (p=0,253) była istotnie wyższa w badaniu w 18. tygodniu w porównaniu do badania w 6. tygodniu życia.</p> <p>Badanie krwi przed wykonaniem 4. szczepienia potwierdziło istotny statystycznie spadek poziomu wszystkich przeciwciał w porównaniu do poziomu w 18. tygodniu życia (p&lt;0,005). Podanie 4. dawki szczepionki spowodowało istotny wzrost GMC przeciwko wszystkim serotypom (p&lt;0,001). Jednak w porównaniu do poziomu GMC przeciwciał przeciwko wszystkim serotypom z 18. tygodnia życia jedynie poziom przeciwciał przeciwko serotypom 19F. i 23F. okazał się istotnie wyższy po otrzymaniu 4. dawki szczepionki, w pozostałych przypadkach (4., 6B. i 14.) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w poziomach przeciwciał uzyskanych w 18. tygodniu i 10. miesiącu życia.</p> <p>Dodatkowo w badaniu próbki krwi pobranej w 18. tygodniu życia pacjentów stwierdzono stężenie przeciwciał &gt;1,0 µg/mL przeciwko serotypom 1., 3., 4., 5., 7F., 9V. i 19F.</p> <p>Poziom przeciwciał &gt;1,0 µg/mL po przyjęciu 3. dawki szczepionek:            Anty-6B: 23*/47 (49,0%), Anty-14: 39*/47 (83,0%), Anty-18C: 43*/47 (91,5%), Anty-23F: 41*/47 (87,2%).            W analizie badano także miano GMT i było ono istotnie statystycznie wyższe po przyjęciu 4. dawki szczepionki w porównaniu do wartości uzyskanych po wykonaniu serii 3 szczepień (p&lt;0,001) w odniesieniu do wszystkich badanych serotypów.</p> <p>Liczba i odsetek dzieci, u których stwierdzono zakładaną aktywność opsonofagocytarną przeciwciał:            serotyp 4.: po 3. dawce szczepionek: 46*/47 (98%), po 4. dawce szczepionek: 45*/45 (100%),            serotyp 6B.: po 3. dawce szczepionek: 20*/47 (43%), po 4. dawce szczepionek: 34*/45 (75%),            serotyp 14.: po 3. dawce szczepionek: 38*/47 (81%), po 4. dawce szczepionek: 35*/45 (78%),            serotyp 19F.: po 3. dawce szczepionek: 44*/47 (94%), po 4. dawce szczepionek: 44*/45 (98%),            serotyp 23F.: po 3. dawce szczepionek: 43*/47 (91%), po 4. dawce szczepionek: 44*/45 (98%).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZENSTWA</b></p> <p>Ciężkie działania niepożądane: 9/50 (18,0%)*.            Hospitalizacje z powodu poważnych działań niepożądanych: 8/9 (88,9%)*.            podejrzenie zapalenia opon mózgowych: 1/8 (12,5%)*,            ostry nieżyt żołądka i jelit: 2/8 (25,0%)*,            odoskrzelowe zapalenie płuc: 3/8 (37,5%)*,            zapalenie płuc: 1/8 (12,5%)*,            infekcja dróg moczowych: 1/8 (12,5%)*.</p> <p>Ciężkie działania niepożądane zakończone zgonem: 1/50 (2,0%)* - pacjent z podejrzeniem zapalenia opon mózgowych.</p>

## 16.5. Badania o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>Wszystkie ciężkie działania niepożądane oceniono, jako niezwiązane z zastosowanym szczepieniem. Hipotoniczny epizod hiporeaktywny 20 minut po iniekcji: 1/50 (2,0%)* (oceny jako związany z zastosowanym szczepieniem). 1/47 (2,1%)* przypadek sinicy ust i paznokci, której towarzyszyła gorączka i drgawki, które wystąpiły w ciągu pierwszego dnia po przyjęciu 3. dawki szczepionek. Przypadek uznano, jako związany z zastosowanym szczepieniem i był przyczyną wykluczenia pacjenta z badania.</p> <p><i>Miejscowe działania niepożądane, które wystąpiły w trakcie 5 dni od wykonania iniekcji:</i>  <b>reakcja w miejscu podania szczepionek:</b>  <b>ogółem:</b> 1. dawka szczepionek: 11-PHiD-CV: 21*/50 (41,4%), DTP: 32*/50 (64,7%),  2. dawka szczepionek: 11-PHiD-CV: 13*/49 (26,5%), DTP: 21*/49 (42,9%),  3. dawka szczepionek: 11-PHiD-CV: 11*/47 (23,4%), DTP: 16*/47 (34,0%),  <b>stwardnienie:</b> 1. dawka szczepionek: 11-PHiD-CV: 4*/50 (7,8%), DTP: 23*/50 (45,1%),  11-PHiD-CV vs DTP: p&lt;0,001  2. dawka szczepionek: 11-PHiD-CV: 5*/49 (10,2%), DTP: 15*/49 (30,6%),  11-PHiD-CV vs DTP: p&lt;0,01  3. dawka szczepionek: 11-PHiD-CV: 2*/47 (4,3%), DTP: 9*/47 (19,1%),  11-PHiD-CV vs DTP: p&lt;0,02  <b>ból:</b> 1. dawka szczepionek: 11-PHiD-CV: 14*/50 (27,5%), DTP: 23*/50 (45,1%),  2. dawka szczepionek: 11-PHiD-CV: 11*/49 (22,4%), DTP: 15*/49 (30,6%),  3. dawka szczepionek: 11-PHiD-CV: 10*/47 (21,3%), DTP: 11*/47 (23,4%),  <b>zaczerwienienie:</b> 1. dawka szczepionek: 11-PHiD-CV: 0, DTP: 4*/50 (7,8%),  2. dawka szczepionek: 11-PHiD-CV: 0, DTP: 1*/49 (2,0%),  3. dawka szczepionek: 11-PHiD-CV: 0, DTP: 1*/47 (2,1%),  <b>obrzęk:</b> 1. dawka szczepionek: 11-PHiD-CV: 4*/50 (7,8%), DTP: 8*/50 (15,7%),  2. dawka szczepionek: 11-PHiD-CV: 2*/49 (4,1%), DTP: 3*/49 (6,1%),  3. dawka szczepionek: 11-PHiD-CV: 0, DTP: 0.  <i>Działania niepożądane ogólnoustrojowe:</i>  <b>ogółem:</b> 1. dawka szczepionek: 40*/50 (80,4%), 2. dawka szczepionek: 26*/49 (53,1%),  3. dawka szczepionek: 22*/47 (46,8%),  <b>gorączka:</b> 1. dawka szczepionek: 20*/50 (40,0%), 2. dawka szczepionek: 11*/49 (22,3%),  3. dawka szczepionek: 10*/47 (21,3%),  <b>Gorączka ≥38°C:</b> 1. dawka szczepionek: 20*/50 (39,2%), 2. dawka szczepionek: 11*/49 (22,4%),  3. dawka szczepionek: 10*/47 (21,3%),  <b>Gorączka ≥38,7°C:</b> 1. dawka szczepionek: 4*/50 (8,0%), 2. dawka szczepionek: 6*/49 (12,2%),  3. dawka szczepionek: 4*/47 (8,5%),  <b>wymioty:</b> 1. dawka szczepionek: 2*/50 (4,0%), 2. dawka szczepionek: 1*/49 (2,0%),  3. dawka szczepionek: 2*/47 (4,3%),  <b>biegunka:</b> 1. dawka szczepionek: 5*/50 (10,0%), 2. dawka szczepionek: 3*/49 (6,2%),  3. dawka szczepionek: 5*/47 (10,6%),  <b>placz (ciężki do uspokojenia):</b> 1. dawka szczepionek: 17*/50 (34,0%), 2. dawka szczepionek: 14*/49 (28,6%), 3. dawka szczepionek: 7*/47 (14,9%),  <b>senność (inna niż zazwyczaj):</b> 1. dawka szczepionek: 8*/50 (16,0%), 2. dawka szczepionek: 1*/49 (2,0%), 3. dawka szczepionek: 1*/47 (2,1%),  <b>drażliwość:</b> 1. dawka szczepionek: 22*/50 (44,0%), 2. dawka szczepionek: 12*/49 (24,5%),  3. dawka szczepionek: 5*/47 (10,6%),  <b>anoreksja:</b> 1. dawka szczepionek: 7*/50 (14,0%), 2. dawka szczepionek: 4*/49 (8,2%),  3. dawka szczepionek: 3*/47 (6,4%),  <b>bezsennosc:</b> 1. dawka szczepionek: 18*/50 (36,0%), 2. dawka szczepionek: 6*/49 (12,2%),  3. dawka szczepionek: 5*/47 (10,6%).</p> <p>Żadne z wymienionych lokalnych i ogólnoustrojowych działań niepożądanych nie wymagały interwencji</p>

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			medycznej.
<b>Wnioski</b>	Szczepionka 11-PHiD-CV podawana wraz ze szczepionką przeciwko tężcowi, błonicy i wirusowi grypy typu b (DTwP//PRP-T), szczepionką przeciwko wirusowi wątroby typu B oraz doustną szczepionką przeciwko wirusowi polio jest szczepionką bezpieczną i dobrze tolerowaną w badanej populacji. Dzięki badanej szczepionce osiągnięto także satysfakcjonujący poziom immunogenności.		
[154] Ölander R. M., et al. 2001, [155] Wuorimaa T., et al. 2001			
Badanie obserwacyjne przeprowadzone bez randomizacji oraz grupy kontrolnej w populacji dzieci i dorosłych pochodzenia fińskiego i izraelskiego, w którym oceniano odpowiedź odpornościową wywołaną przyjęciem pojedynczej dawki 11-walentnej skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (11-PHiD-CV).	<p>Populację badaną stanowili dorośli i dzieci pochodzenia fińskiego oraz dzieci pochodzenia izraelskiego, które przyjęły co najmniej jedną dawkę szczepionki przeciwko błonicy i tężcowi, N= 63.</p> <p>Grupa dorosłych fińskiego pochodzenia, średnia wieku: 26,1 lat (zakres: 22-35 lat życia), N=20/63 (31,7%)*.</p> <p>Grupa małych dzieci pochodzenia fińskiego, średnia wieku: 23,2 miesiące (zakres: 21,1-24,8 miesiące), N=20/63 (31,7%)*.</p> <p>Grupa małych dzieci pochodzenia izraelskiego, średnia wieku: 18,5 miesiąca (zakres: 13,0-24,5 miesiące), N= 23/63 (36,5%)*.</p> <p>W przypadku dzieci włączonych do badania, u wszystkich wykonano rutynowe szczepienia przewidziane w fińskim oraz izraelskim programie szczepień.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> pojedyncza dawka 11-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (11-PHiD-CV) w jednej z dwóch postaci: z lub bez wodorotlenku glinu - adjuwantu (300 µg Al<sup>3+</sup> w dawce).</p> <p>Oceny immunogenności dokonano na podstawie badań laboratoryjnych próbek krwi, pobranej przed iniekcją oraz 28 dni (zakres: +/- 5 dni) po iniekcji.</p>	<p style="text-align: center;"><b>IMMUNOGENNOŚĆ</b></p> <p><i>Antytoksyczność przeciwko tężcowi:</i></p> <p><u>populacja dzieci pochodzenia fińskiego (n=20):</u> GMC (IU/ml): przed szczepieniem: 0,61 (95% CI: 0,42; 1,07), po szczepieniu: 28,1 (95% CI: 21,9; 36,0), GMF<sup>§</sup>: 46 (95% CI: 33; 65),</p> <p><u>populacja dzieci pochodzenia izraelskiego:</u> przed szczepieniem: 2,30 (95% CI: 1,27; 4,17), po szczepieniu: 20,1 (95% CI: 13,0; 31,2) GMF<sup>§</sup>: 9 (95% CI: 4; 17).</p> <p><i>Antytoksyczność przeciwko błonicy:</i></p> <p><u>populacja dzieci pochodzenia fińskiego (n= 20):</u> GMC (IU/ml): przed szczepieniem: 2,86 (95% CI: 1,60; 5,11), po szczepieniu: 20,0 (95% CI: 12,5; 31,9), GMF<sup>§</sup>: 7 (95% CI: 5; 10),</p> <p><u>populacja dzieci pochodzenia izraelskiego:</u> przed szczepieniem: 1,06 (95% CI: 0,56; 2,02), po szczepieniu: 19,0 (95% CI: 11,2; 32,1) GMF<sup>§</sup>: 18 (95% CI: 9; 36).</p> <p>* Średnia geometryczna wzrostu poziomu przeciwciał względem wartości początkowej.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p style="text-align: center;">Nie analizowano</p>
<b>Wnioski</b>	Podanie pojedynczej dawki szczepionki 11-PHiD-CV nie wpływało w istotny sposób na odpowiedź odpornościową przeciwko tężcowi oraz błonicy.		

\*obliczona na podstawie dostępnych danych przez Autorów analizy.

### PHiD-CV (schemat 3+1) vs szczepionka PCV7 (schemat 3+1) - kontynuacje badań włączonych do analizy

**Tabela 156. Charakterystyka i wyniki badań klinicznych o niższej wiarygodności dotyczących 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) - kontynuacja badań włączonych do analizy klinicznej (porównania szczepionek PHiD-CV vs PCV7).**

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
[161] 10PN-PD-DIT-041 EXT: 007 (Y1) i [161] 10PN-PD-DIT-041 EXT: 007 (Y2) [163] NCT00624819			
<b>IMMUNOGENNOŚĆ</b>			
Badanie bez zamaskowania ( <i>open label</i> ) fazy III, przeprowadzone w 6 ośrodkach klinicznych w Polsce, oceniające immunogenność oraz profil bezpieczeństwa 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) podawanej w schemacie 3+1 - 3 dawki pierwotne i dawka uzupełniająca w populacji dzieci wcześniej nieszczepionych przeciw pneumokokom. Oceny dokonano 12-14 miesięcy po ostatnim szczepieniu w badaniu [161]. Sponsor: GSK Podtyp badania: IIA	Populacja zdrowych dzieci w wieku 29 miesięcy życia w badaniu [161] i 41 miesięcy w badaniu [161] (średnia), które przyjęły komplet 3 dawek pierwotnych szczepionki PHiD-CV oraz dawkę uzupełniającą (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-001 i 10PN-PD-DIT-007, należący do grupy badanej szczepionej PHiD-CV): N=391 w badaniu [161] i N=370 w badaniu [161] lub dzieci, które przyjęły komplet 3 dawek pierwotnych szczepionki PCV7 oraz dawkę uzupełniającą (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-001 i 10PN-PD-DIT-007, należący do grupy kontrolnej szczepionej PCV7): N=31 w badaniu [161] i N=31 w badaniu [161]. Liczba dzieci zarejestrowanych: w badaniu [161] grupa badana: N=391, grupa kontrolna: N=31, w badaniu [161] grupa badana: N=370, grupa kontrolna: N=31.	<p><u>Grupa badana PHiD-CV</u>: dawka przypominająca 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) podanej w wieku 29 miesięcy życia w badaniu [161] i 41 miesięcy w badaniu [161] (średnia), po wcześniejszym przyjęciu kompletu 3 dawek pierwotnych i dawki uzupełniającej, N=391 w badaniu [161], N=370 w badaniu [161].</p> <p><u>Grupa kontrolna PCV7</u>: 7-walentna skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa podawana po wcześniejszym przyjęciu kompletu 3 dawek pierwotnych i dawki uzupełniającej, N=31 w badaniu [161], N=31 w badaniu [161].</p> <p>Oceny immunogenności dokonano na podstawie badania laboratoryjnego próbek krwi pobranych przed wykonaniem iniekcji 1 miesiąc po przyjęciu szczepionek. Poważne działania niepożądane związane ze szczepieniem zgłaszano w okresie trwania kontynuacji: 1 roku w badaniu [161] i 2 lat w badaniu [161] po ostatnim szczepieniu.</p>	<p>Grupa badana (szczepionka PHiD-CV) vs grupa kontrolna (szczepionka PCV7) [n/N (%)]</p> <p><i>Minimalne stężenie ochronne przeciwciał <math>\geq 0,20 \mu\text{g/mL}</math> po 1 roku od dawki uzupełniającej [161]</i></p> <p><b>Anty-1:</b> grupa badana: 253/387 (65,4%) vs grupa kontrolna: 3/29 (10,3%) RB=8,82 [95% CI: 3,45; 25,48], <math>p &lt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-4:</b> grupa badana: 327/387 (84,5%) vs grupa kontrolna: 31/31 (100%) RB=0,86 [95% CI: 0,81; 0,98], <math>p &lt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-5:</b> grupa badana: 339/387 (87,6%) vs grupa kontrolna: 4/30 (13,3%) RB=6,57 [95% CI: 2,95; 16,51], <math>p &lt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-6B:</b> grupa badana: 297/389 (76,3%) vs grupa kontrolna: 29/31 (93,5%) RB=0,82 [95% CI: 0,85; 0,97], <math>p &lt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-7F:</b> grupa badana: 365/387 (94,3%) vs grupa kontrolna: 8/31 (25,8%) RB=3,65 [95% CI: 2,18; 6,89], <math>p &lt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-9V:</b> grupa badana: 366/388 (94,3%) vs grupa kontrolna: 31/31 (100%) RB=0,96 [95% CI: 0,92; 1,09], <math>p &gt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-14:</b> grupa badana: 371/388 (95,6%) vs grupa kontrolna: 31/31 (100%) RB=0,97 [95% CI: 0,94; 1,11], <math>p &gt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-18C:</b> grupa badana: 364/384 (94,8%) vs grupa kontrolna: 31/31 (100%) RB=0,96 [95% CI: 0,93; 1,10], <math>p &gt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-19F:</b> grupa badana: 379/387 (97,9%) vs grupa kontrolna: 27/30 (90,0%) RB=1,09 [95% CI: 1,01; 1,32], <math>p &lt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-23F:</b> grupa badana: 327/388 (84,3%) vs grupa kontrolna: 31/31 (100%) RB=0,86 [95% CI: 0,81; 0,98], <math>p &lt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-6A:</b> grupa badana: 195/390 (50,0%) vs grupa kontrolna: 21/31 (67,7%) RB=0,74 [95% CI: 0,59; 1,01], <math>p &gt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-19A:</b> grupa badana: 236/390 (60,5%) vs grupa kontrolna: 15/31 (48,4%) RB=1,25 [95% CI: 0,92; 1,91], <math>p &gt; 0,05</math></p> <p><i>po 2 latach od dawki uzupełniającej [161]</i></p> <p><b>Anty-1:</b> grupa badana: 178/367 (48,5%) vs grupa kontrolna: 3/29 (10,3%) RB=4,69 [95% CI: 1,83; 13,60], <math>p &lt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-4:</b> grupa badana: 206/368 (56,0%) vs grupa kontrolna: 20/30 (66,7%) RB=0,84 [95% CI: 0,67; 1,16], <math>p &gt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-5:</b> grupa badana: 285/368 (77,4%) vs grupa kontrolna: 7/29 (24,1%) RB=3,21 [95% CI: 1,83; 6,35], <math>p &lt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-6B:</b> grupa badana: 262/368 (71,2%) vs grupa kontrolna: 26/30 (86,7%) RB=0,82 [95% CI: 0,73; 1,02], <math>p &gt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-7F:</b> grupa badana: 329/368 (89,4%) vs grupa kontrolna: 8/30 (26,7%) RB=3,35 [95% CI: 2,01; 6,31], <math>p &lt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-9V:</b> grupa badana: 300/368 (81,5%) vs grupa kontrolna: 26/30 (86,7%) RB=0,94 [95% CI: 0,85; 1,16], <math>p &gt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-14:</b> grupa badana: 346/368 (94,0%) vs grupa kontrolna: 29/30 (96,7%) RB=0,97 [95% CI: 0,93; 1,13], <math>p &gt; 0,05</math></p> <p><b>Anty-18C:</b> grupa badana: 302/368 (82,1%) vs grupa kontrolna: 27/30 (90,0%)</p>

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>RB=0,91 [95% CI: 0,83; 1,11], p&gt;0,05</p> <p><b>Anty-19F:</b> grupa badana: 337/368 (91,6%) vs grupa kontrolna: 24/30 (80,0%) RB=1,14 [95% CI: 1,01; 1,46], p&lt;0,05</p> <p><b>Anty-23F:</b> grupa badana: 271/368 (73,6%) vs grupa kontrolna: 29/30 (96,7%) RB=0,76 [95% CI: 0,71; 0,89], p&lt;0,05</p> <p><b>Anty-6A:</b> grupa badana: 196/368 (53,3%) vs grupa kontrolna: 20/30 (66,7%) RB=0,80 [95% CI: 0,64; 1,11], p&gt;0,05</p> <p><b>Anty-19A:</b> grupa badana: 235/368 (63,9%) vs grupa kontrolna: 17/30 (56,7%) RB=1,13 [95% CI: 0,87; 1,64], p&gt;0,05</p> <p><i>Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥8 (przeciwko antygenom pneumokokowym): po 1 roku od dawki uzupełniającej [161]</i></p> <p><b>Opsono-1:</b> grupa badana: 188/354 (53,1%) vs grupa kontrolna: 2/27 (7,4%) RB=7,17 [95% CI: 2,26; 25,91], p&lt;0,05</p> <p><b>Opsono-4:</b> grupa badana: 201/340 (59,1%) vs grupa kontrolna: 21/26 (80,8%) RB=0,73 [95% CI: 0,62; 0,96], p&lt;0,05</p> <p><b>Opsono-5:</b> grupa badana: 241/335 (71,9%) vs grupa kontrolna: 2/27 (7,4%) RB=9,71 [95% CI: 3,07; 35,05], p&lt;0,05</p> <p><b>Opsono-6B:</b> grupa badana: 164/354 (46,3%) vs grupa kontrolna: 23/25 (92,0%) RB=0,50 [95% CI: 0,44; 0,63], p&lt;0,05</p> <p><b>Opsono-7F:</b> grupa badana: 343/346 (99,1%) vs grupa kontrolna: 20/25 (80,0%) RB=1,24 [95% CI: 1,09; 1,63], p&lt;0,05</p> <p><b>Opsono-9V:</b> grupa badana: 351/352 (99,7%) vs grupa kontrolna: 26/26 (100%) RB=1,01 [95% CI: 0,996; 1,18], p&gt;0,05</p> <p><b>Opsono-14:</b> grupa badana: 336/343 (98,0%) vs grupa kontrolna: 25/25 (100%) RB=1,00 [95% CI: 0,97; 1,17], p&gt;0,05</p> <p><b>Opsono-18C:</b> grupa badana: 173/319 (54,2%) vs grupa kontrolna: 10/24 (41,7%) RB=1,30 [95% CI: 0,87; 2,24], p&gt;0,05</p> <p><b>Opsono-19F:</b> grupa badana: 306/359 (81,1%) vs grupa kontrolna: 19/27 (70,4%) RB=1,21 [95% CI: 1,01; 1,66], p&lt;0,05</p> <p><b>Opsono-23F:</b> grupa badana: 301/336 (89,6%) vs grupa kontrolna: 26/27 (96,3%) RB=0,93 [95% CI: 0,88; 1,10], p&gt;0,05</p> <p><b>Opsono-6A:</b> grupa badana: 196/323 (60,7%) vs grupa kontrolna: 24/25 (96,0%) RB=0,62 [95% CI: 0,56; 0,75], p&lt;0,05</p> <p><b>Opsono-19A:</b> grupa badana: 45/352 (12,8%) vs grupa kontrolna: 3/26 (11,5%) RB=1,11 [95% CI: 0,42; 3,29], p&gt;0,05</p> <p><i>po 2 latach od dawki uzupełniającej [161]</i></p> <p><b>Opsono-1:</b> grupa badana: 92/354 (26,0%) vs grupa kontrolna: 0/27 (0%) Peto OR=4,12 [95% CI: 1,65; 10,26], p&lt;0,05</p> <p><b>Opsono-4:</b> grupa badana: 146/335 (43,6%) vs grupa kontrolna: 12/27 (44,4%) RB=0,98 [95% CI: 0,68; 1,60], p&gt;0,05</p> <p><b>Opsono-5:</b> grupa badana: 169/351 (48,1%) vs grupa kontrolna: 2/27 (7,4%) RB=6,20 [95% CI: 2,05; 23,51], p&lt;0,05</p> <p><b>Opsono-6B:</b> grupa badana: 241/342 (70,5%) vs grupa kontrolna: 24/27 (88,9%) RB=0,79 [95% CI: 0,71; 0,99], p&lt;0,05</p> <p><b>Opsono-7F:</b> grupa badana: 350/350 (100%) vs grupa kontrolna: 26/27 (96,3%) RB=1,06 [95% CI: 1,005; 1,22], p&lt;0,05</p> <p><b>Opsono-9V:</b> grupa badana: 347/349 (99,4%) vs grupa kontrolna: 27/27 (100%) RB=1,01 [95% CI: 0,99; 1,17], p&gt;0,05</p> <p><b>Opsono-14:</b> grupa badana: 333/341 (97,7%) vs grupa kontrolna: 24/25 (96,0%)</p>

## 16.5. Badania o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>RB=1,02 [95% CI: 0,98; 1,21], p&gt;0,05</p> <p><b>Opsono-18C:</b> grupa badana: 165/325 (50,8%) vs grupa kontrolna: 11/27 (40,7%) RB=1,25 [95% CI: 0,84; 2,09], p&gt;0,05</p> <p><b>Opsono-19F:</b> grupa badana: 279/349 (79,9%) vs grupa kontrolna: 21/27 (77,8%) RB=1,03 [95% CI: 0,88; 1,35], p&gt;0,05</p> <p><b>Opsono-23F:</b> grupa badana: 285/342 (73,3%) vs grupa kontrolna: 25/26 (96,2%) RB=0,87 [95% CI: 0,891; 1,03], p&gt;0,05</p> <p><b>Opsono-6A:</b> grupa badana: 235/314 (74,8%) vs grupa kontrolna: 21/25 (84,0%) RB=0,89 [95% CI: 0,78; 1,15], p&gt;0,05</p> <p><b>Opsono-19A:</b> grupa badana: 115/351 (32,8%) vs grupa kontrolna: 8/27 (29,6%) RB=1,11 [95% CI: 0,66; 2,10], p&gt;0,05</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p><b>Grupa badana (szczepionka PHiD-CV) vs grupa kontrolna (szczepionka PCV7) [n/N (%)]</b></p> <p><b>Ciężkie działania niepożądane:</b></p> <p><i>po 1 roku od dawki uzupełniającej [161]</i></p> <p>grupa badana: 1/391 (0,3%), grupa kontrolna: 0/31 (0,0%), Peto OR=2,94 [95% CI: 0,002; 5 387,85], p&gt;0,05</p> <p><i>po 2 latach od dawki uzupełniającej [161]</i></p> <p>grupa badana: 0/370 (0%), grupa kontrolna: 0/31 (0%),</p> <p><b>Ciężkie działania niepożądane prowadzące do zgonu:</b></p> <p><i>po 1 roku od dawki uzupełniającej [161]</i></p> <p>grupa badana: 0/391 (0%), grupa kontrolna: 0/31 (0,0%)</p> <p><i>po 2 latach dawki uzupełniającej [161]</i></p> <p>grupa badana: 0/391 (0%), grupa kontrolna: 0/31 (0,0%).</p>
<b>Wnioski</b>	<p>Po upływie 1 roku oraz po upływie 2 lat od dawki uzupełniającej większość dzieci szczepionych szczepionką PHiD-CV oraz szczepionką PCV7 miały wysoki poziom przeciwciał ochronnych przeciw serotypom pneumokoków zawartych w szczepionkach. Szczepienie szczepionką PHiD-CV, w porównaniu do szczepienia szczepionką PCV7, wiązało się z istotnie statystycznie większym (p&lt;0,05) odsetkiem dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał: anty-1, anty-5, anty-7F i anty-19F po 1. roku i po 2 latach od dawki uzupełniającej oraz z istotnie statystycznie większym (p&lt;0,05) odsetkiem dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥8 przeciwciał anty-1, anty-5, anty-7F i anty-19F po 1 roku i przeciwciał anty-1, anty-5, anty-7F po 2 latach od dawki uzupełniającej. Z kolei, szczepienie szczepionką PHiD-CV, w porównaniu do szczepienia szczepionką PCV7, wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym (p&lt;0,05) odsetkiem dzieci, które osiągnęły minimalne stężenie ochronne przeciwciał: anty-4, anty-6, i anty-23F po 1. roku i przeciwciał anty-23F po 2 latach od dawki uzupełniającej oraz z istotnie statystycznie mniejszym (p&lt;0,05) odsetkiem dzieci, które osiągnęły aktywność opsonofagocytarną w mianie ≥8 przeciwciał anty-4, anty-6B i anty-6A po 1 roku i przeciwciał anty-6B po 2 latach od dawki uzupełniającej. Ponadto, w okresie 2 lat od ostatniego szczepienia zanotowano tylko 1 ciężkie działanie niepożądane w grupie badanej szczepionej PHiD-CV, zatem obie szczepionki cechuje bezpieczeństwo.</p>		
[164] 10PN-PD-DIT-022, [165] Vesikari T., et al. 2010, [166] NCT00370227			
<p>Randomizowane badanie bez zamaskowania (<i>open label</i>) fazy III, przeprowadzone w 8 ośrodkach klinicznych w Finlandii, oceniające immunogenność oraz profil bezpieczeństwa 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) podawanej jako dawka uzupełniająca (w 12.-14. miesiącu życia) po 3 dawkach podstawowych razem z 1. dawką szczepionki MMR (szczepionki</p>	<p>Populacja zdrowych dzieci w wieku 12-18 miesięcy życia, które przyjęły komplet 3 dawek pierwotnych szczepionki PHiD-CV (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-001, należący do grupy badanej szczepionej PHiD-CV), które otrzymały co najmniej 1 dawkę szczepionki PHiD-CV: grupa 1: otrzymała dawkę uzupełniającą szczepionki PHiD-CV w 12.-14. miesiącu życia oraz szczepionkę MMR w 12.-14. oraz 14.-16. miesiącu życia, N=110, grupa 2: otrzymała dawkę</p>	<p><b>Grupa badana:</b> dawka uzupełniająca 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) podanej w wieku 12-14 miesięcy życia oraz szczepionki MMR, po wcześniejszym przyjęciu co najmniej 1 dawki PHiD-CV, N=110.</p> <p><b>Grupa kontrolna:</b> dawka uzupełniająca szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib podanej w wieku 12-14 miesięcy życia oraz szczepionki MMR, po wcześniejszym przyjęciu co najmniej 1 dawki PHiD-CV, N=110.</p> <p>Oceny immunogenności dokonano na</p>	<p><b>IMMUNOGENNOŚĆ</b></p> <p><b>Grupa badana (szczepionki PHiD-CV+MMR) vs grupa kontrolna (szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib+MMR) [n/N (%)]</b></p> <p><i>Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,20 µg/mL:</i></p> <p><b>Anty-1:</b> grupa badana: 103/104 (99,0%) vs grupa kontrolna: 88/91 (96,7%) RB=1,02 [95% CI: 0,98; 1,09], p&gt;0,05</p> <p><b>Anty-4:</b> grupa badana: 104/104 (100%) vs grupa kontrolna: 91/91 (100%) RB=1,00 [95% CI: 0,96; 1,04]^, p&gt;0,05</p> <p><b>Anty-5:</b> grupa badana: 104/104 (100%) vs grupa kontrolna: 91/91 (100%) RB=1,00 [95% CI: 0,96; 1,04]^, p&gt;0,05</p> <p><b>Anty-6B:</b> grupa badana: 100/104 (96,2%) vs grupa kontrolna: 87/91 (95,6%) RB=1,01 [95% CI: 0,94; 1,08], p&gt;0,05</p> <p><b>Anty-7F:</b> grupa badana: 104/104 (100%) vs grupa kontrolna: 91/91 (100%) RB=1,00 [95% CI: 0,96; 1,04]^, p&gt;0,05</p> <p><b>Anty-9V:</b> grupa badana: 104/104 (100%) vs grupa kontrolna: 91/91 (100%)</p>

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHID-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
<p>przeciw odrze, różyczce, śwince) w 12.-14. miesiącu życia lub z 2. dawką szczepionki MMR w 14.-16. miesiącu życia w populacji dzieci wcześniej nieszczepionych przeciw pneumokokom. Sponsor: GSK Podtyp badania: IIA</p>	<p>uzupełniająca szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib w 12.-14. miesiącu życia oraz szczepionkę MMR w 12.-14. oraz 14.-16. miesiącu życia, N=101, grupa 3: otrzymała z dawką uzupełniająca szczepionki PHID-CV w 12.-14. miesiącu życia oraz szczepionkę DTPa-HBV-IPV/Hib, N=114. Liczba dzieci zrandomizowanych: grupa 1: 110, grupa 2: 101, grupa 3: N=114 Liczba dzieci, które ukończyły badanie po 2. miesiącu: grupa 1: nie analizowano, grupa 2: nie analizowano, grupa 3: 112/114 (98,2%). Liczba dzieci, które ukończyły badanie po 3. miesiącu: grupa 1: 108/110 (98,2%), grupa 2: 100/101 (99,0%), grupa 3: nie analizowano.</p>	<p>podstawie badania laboratoryjnego próbek krwi pobranych przed wykonaniem iniekcji 1 miesiąc po przyjęciu szczepionek. Działania niepożądane związane ze szczepieniem oceniono w trakcie 4 dni po wykonaniu każdego ze szczepień, pozostałe działania niepożądane zgłaszano w ciągu 31 dni po przyjęciu szczepionek.</p>	<p>RB=1,00 [95% CI: 0,96; 1,04]^, p&gt;0,05  <b>Anty-14:</b> grupa badana: 103/104 (99,0%) vs grupa kontrolna: 91/91 (100%)  RB=0,99 [95% CI: 0,95; 1,04], p&gt;0,05  <b>Anty-18C:</b> grupa badana: 104/104 (100%) vs grupa kontrolna: 90/91 (98,9%)  RB=1,01 [95% CI: 0,97; 1,06], p&gt;0,05  <b>Anty-19F:</b> grupa badana: 101/104 (97,1%) vs grupa kontrolna: 91/91 (100%)  RB=0,97 [95% CI: 0,92; 1,02], p&gt;0,05  <b>Anty-23F:</b> grupa badana: 101/104 (97,1%) vs grupa kontrolna: 90/91 (98,9%)  RB=0,98 [95% CI: 0,93; 1,04], p&gt;0,05  (^ obliczono metodą korekty zerowej).  <b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b>  <b>Grupa badana (szczepionki PHID-CV+MMR) vs grupa kontrolna (szczepionki DTPa-HBV-IPV/Hib+MMR) [n/N (%)]</b>  <i>Rezygnacje z badania:</i>  ogółem: grupa badana: 2/110 (1,8%) vs grupa kontrolna: 1/101 (1,0%), RR=1,84 [95% CI: 0,24; 13,91], p&gt;0,05  z innego powodu działań niepożądanych: grupa badana: 1/110 (0,9%) vs grupa kontrolna: 0/101 (0%), Peto OR=6,81 [95% CI: 0,13; 344,36], p&gt;0,05  z innego powodu niż działania niepożądane czy brak immunogenności:  grupa badana: 1/110 (0,9%) vs grupa kontrolna: 1/101 (1,0%), RR=0,92 [95% CI: 0,10; 8,73], p&gt;0,05.  <i>Działania niepożądane związane z miejscem iniekcji – po 2 dawkach:</i>  <i>ból:</i>  grupa badana: 69/109 (63,3%) vs grupa kontrolna: 50/101 (49,5%), RR=1,28 [95% CI: 1,01; 1,64], p&lt;0,05  <i>zaczerwienienie:</i>  grupa badana: 79/109 (72,5%) vs grupa kontrolna: 75/101 (74,3%), RR=0,98 [95% CI: 0,83; 1,15], p&gt;0,05  <i>obrzęk:</i>  grupa badana: 58/109 (53,2%) vs grupa kontrolna: 57/101 (56,4%), RR=0,94 [95% CI: 0,74; 1,21], p&gt;0,05.  <i>Ogólnoustrojowe działania niepożądane:</i>  <i>senność:</i>  grupa badana: 55/109 (50,5%) vs grupa kontrolna: 54/101 (53,5%), RR=0,94 [95% CI: 0,73; 1,23], p&gt;0,05  <i>drażliwość:</i>  grupa badana: 80/109 (73,4%) vs grupa kontrolna: 73/101 (72,3%), RR=1,02 [95% CI: 0,86; 1,20], p&gt;0,05  <i>utrata apetytu:</i>  grupa badana: 47/109 (43,1%) vs grupa kontrolna: 33/101 (32,7%), RR=1,32 [95% CI: 0,93; 1,89], p&gt;0,05  <i>gorączka ≥38,5°C:</i>  grupa badana: 101/109 (92,7%) vs grupa kontrolna: 88/101 (87,1%), RR=1,06 [95% CI: 0,97; 1,18], p&gt;0,05  <i>Ciężkie działania niepożądane:</i>  grupa badana: 2/110 (1,8%) vs grupa kontrolna: 0/101 (0%), Peto OR=6,87 [95% CI: 0,43; 110,87], p&gt;0,05.  <i>Ciężkie działania niepożądane prowadzące do zgonu:</i>  grupa badana: 0/110 (0%) vs grupa kontrolna: 0/101 (0%).</p>

16.5. Badania o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
<b>Wnioski</b>	Szczepionka PHiD-CV podawana wraz ze szczepionką MMR okazała się immunogenna w zakresie indukcji produkcji przeciwciał przeciw antygenom zawartym w szczepionkach oraz bezpieczna, wywołując jedynie nieliczne ciężkie działania niepożądane typowe dla szczepionek.		
[167] 10PN-PD-DIT-008 BST: 003, [168] 10PN-PD-DIT-061 EXT: 008 Y4, [169] NCT00907777, [170] Knuf M., et al. 2011			
Badanie bez zamaskowania ( <i>open label</i> ) fazy III, przeprowadzone w 31 ośrodkach klinicznych w Niemczech, oceniające immunogenność oraz profil bezpieczeństwa 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) podawanej jako 3 dawki pierwotne w populacji dzieci wcześniej nieszczepionych przeciw pneumokokom, w kontynuacji badania 10PN-PD-DIT-008 BST 003, oceniano immunogenność i profil bezpieczeństwa podania szczepionki polisacharydowej, przeciw pneumokokowej, nieskoniugowanej PPV23 dzieciom w wieku 11-14 miesięcy w badaniu [167]. W jego kontynuacji [167] dzieciom w wieku około 4 lat podano dodatkową dawkę szczepionki PHiD-CV lub PCV7 w celu oceny odpowiedzi odpornościowej. Sponsor: GSK Podtyp badania: IIA	Populacja zdrowych dzieci w wieku 11-14 miesięcy życia, które przyjęły komplet 3 dawek pierwotnych szczepionki PHiD-CV (uczestnicy badania 10PN-PD-DIT-003), które otrzymały dawkę uzupełniającą szczepionki polisacharydowej, przeciw pneumokokowej, nieskoniugowanej PPV23: grupa badana PHiD-CV: N=60, grupa kontrolna PCV7: N=53. Liczba dzieci zarejestrowanych: grupa badana: 60, grupa kontrolna: 53. Liczba dzieci, które ukończyły badanie: grupa badana: 60/60 (100%), grupa kontrolna: 53/53 (100%). W badaniu [168] dzieciom w wieku około 4 lat podano dodatkową dawkę szczepionki PHiD-CV – grupa badana: N=27, lub szczepionki PCV7: N=25. Liczba dzieci, które ukończyły badanie: grupa badana: 26/27 (96,3%), grupa kontrolna: 25/25 (100%).	<b>Grupa badana PHiD-CV:</b> dawka uzupełniająca szczepionki polisacharydowej, przeciw pneumokokowej, nieskoniugowanej PPV23 podanej w wieku 11-14 miesięcy życia, N=60. <b>Grupa kontrolna PCV7:</b> dawka uzupełniająca szczepionki polisacharydowej, przeciw pneumokokowej, nieskoniugowanej PPV23 podanej w wieku 11-14 miesięcy, N=53. Oceny immunogenności dokonano na podstawie badania laboratoryjnego próbek krwi pobranych przed wykonaniem iniekcji 1 miesiąc po przyjęciu szczepionek. Działania niepożądane związane ze szczepieniem oceniono w trakcie całego okresu badania. W badaniu [167] <b>Grupa badana PHiD-CV:</b> dodatkowa dawka 10-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej (PHiD-CV) podana w wieku około 4 lat życia, N=27. <b>Grupa kontrolna PCV7:</b> dodatkowa dawka szczepionki 7-walentnej, skoniugowanej przeciw pneumokokowej (PCV7) podana w wieku około 4 lat życia, N=25.	W badaniu 10PN-PD-DIT-008 BST: 003 oceniano immunogenność i profil bezpieczeństwa podania dawki uzupełniającej szczepionki polisacharydowej, przeciw pneumokokowej, nieskoniugowanej PPV23, ponieważ nie była ona tematem oceny niniejszej analizy, wyników badania nie przedstawiono.

Wartości RB/RR/Peto OR i obliczone przez autorów analizy.

**PCV7 (schemat 2+1 lub schemat 3+1)**

**Tabela 157. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności dotyczących 7-walentnej, skoniugowanej szczepionki pneumokokowej (PCV7).**

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna/ immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
Szczepionka PCV7 podawana w schemacie 2+1 – badanie obserwacyjne, prospektywne			
[156] Esposito S., et al. 2007			
Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w 11 ośrodkach na	Populacja zdrowych dzieci w wieku 75-105 dni życia (mediana:	<b>Grupa badana:</b> PCV7 + DTaP/IPV/H8V/Hib.	Liczba i odsetek dzieci wykluczonych z analizy: grupa PCV7 + DTaP/IPV/H8V/Hib: 8/819 (1,0%)*



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHID-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna / immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
<p>terenie Włoch, w którym analizowano zależność pomiędzy zastosowaniem szczepionki PCV7 w 3., 5. i 11.-12. miesiącu życia i zapadalnością na infekcyjne choroby układu oddechowego u dzieci.</p> <p>Podtyp badania: IIIA.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Sponsor: Univeristy of Milan.</p>	<p>82 dni życia): N= 1 571</p> <p><u>Grupa badania:</u> PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (N=819/1 571)</p> <p><u>Grupa kontrolna:</u> DTaP/IPV/HBV/Hib (N=752/1 571)</p>	<p><u>Grupa kontrolna:</u> DTaP/IPV/HBV/Hib.</p> <p>Szczepionki podawano w schemacie 2 dawek pierwotnych w 3. i 5. miesiącu życia oraz 1 dawki uzupełniającej w 11.-12. miesiącu życia.</p> <p>Okres obserwacji: 24 miesiące, rozpoczynające się 1 miesiąc po otrzymaniu 2. dawki szczepionek.</p>	<p>grupa DTaP/IPV/HBV/Hib: 8/752 (1,1%)* Przyczyną wykluczenia był brak przyjęcia kompletu 3 dawek szczepionek.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p><u>Infekcje układu oddechowego (ogółem):</u> całkowita liczba przypadków: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 3 877; grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 3 460 <u>liczba epizodów/100 dziecko-rok:</u> grupa PCV7 + DTaP/IPV/H8V/Hib (n=811): 239,0; grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 232,5 <u>RR (95% CI):</u> p: 1,02 (0,98; 1,07); p=0,32</p> <p><u>Infekcje układu oddechowego (u dzieci w wieku 6-12 miesięcy życia):</u> całkowita liczba przypadków: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 1 035; grupa DTaP/IPV/H8V/Hib (n=744): 928 <u>liczba epizodów/100 dziecko-rok:</u> grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 255,2; grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 249,4 <u>RR (95% CI):</u> p: 1,02 (0,94; 1,12); p=0,62</p> <p><u>Infekcje układu oddechowego (u dzieci w wieku 13-18 miesięcy życia):</u> całkowita liczba przypadków: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 1 185; grupa DTaP/IPV/H8V/Hib (n=744): 986 <u>liczba epizodów/100 dziecko-rok:</u> grupa PCV7 + DTaP/IPV/H8V/Hib (n=811): 292,2; grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 265,0 <u>RR (95% CI):</u> p: 1,10 (1,00; 1,18); p=0,055</p> <p><u>Infekcje układu oddechowego (u dzieci w wieku 19-24 miesięcy życia):</u> całkowita liczba przypadków: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 998; grupa DTaP/IPV/H8V/Hib (n=744): 872 <u>liczba epizodów/100 dziecko-rok:</u> grupa PCV7 + DTaP/IPV/H8V/Hib (n=811): 246,1; grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 234,4 <u>RR (95% CI):</u> p: 1,05 (0,96; 1,15); p=0,31</p> <p><u>Infekcje układu oddechowego (u dzieci w wieku 25-30 miesięcy życia):</u> całkowita liczba przypadków: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 659; grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 674 <u>liczba epizodów/100 dziecko-rok:</u> grupa PCV7 + DTaP/IPV/H8V/Hib (n=811): 162,5; grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 181,1 <u>RR (95% CI):</u> p: 0,90 (0,81; 1,00); p=0,047</p> <p><u>Infekcje górnych dróg oddechowych (ogółem):</u> <u>liczba epizodów/100 dziecko-rok:</u> grupa PCV7 + DTaP/IPV/H8V/Hib (n=811): 194,6; grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 190,3 <u>RR (95% CI):</u> p: 1,02 (0,87; 1,05); p=0,48</p> <p><u>Infekcje dolnych dróg oddechowych (ogółem):</u> <u>liczba epizodów/100 dziecko-rok:</u> grupa PCV7 + DTaP/IPV/H8V/Hib (n=811): 44,3; grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 42,2 <u>RR (95% CI):</u> p: 1,05 (0,94; 1,27); p=0,41</p> <p><u>Infekcje dolnych dróg oddechowych (u dzieci w wieku 25-30 miesięcy życia):</u> <u>RR (95% CI):</u> p: 0,77 (0,61; 0,97); p=0,023.</p> <p><u>Potwierdzone w badaniu radiologicznym zapalenie płuc leczone poza szpitalem (ogółem):</u> całkowita liczba przypadków: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 27; grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 72 <u>liczba epizodów/100 dziecko-rok:</u> grupa PCV7 + DTaP/IPV/H8V/Hib (n=811):1,7; grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 4,8 <u>RR (95% CI):</u> p: 0,35 (0,22; 0,53); p &lt;0,0001</p> <p>Potwierdzone w badaniu radiologicznym zapalenie płuc leczone poza szpitalem (u dzieci w wieku 6-</p>

## 16.5. Badania o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna / immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			<p><u>12 miesięcy życia</u>):  całkowita liczba przypadków: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 9;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 7  liczba epizodów/100 dziecko-rok: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 2,2;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 1,88  RR (95% CI); p: 1,17 (0,44; 3,16); p=0,74  Potwierdzone w badaniu radiologicznym zapalenie płuc leczone poza szpitalem (u dzieci w wieku 13-18 miesięcy życia):  całkowita liczba przypadków: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 3;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 9  liczba epizodów/100 dziecko-rok: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 0,7;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 2,4  RR (95% CI); p: 0,30 (0,08; 1,11); p=0,07  Potwierdzone w badaniu radiologicznym zapalenie płuc leczone poza szpitalem (u dzieci w wieku 19-25 miesięcy życia):  całkowita liczba przypadków: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 7;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 16  liczba epizodów/100 dziecko-rok: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 1,72;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 4,30  RR (95% CI); p: 0,40 (0,16; 0,97); p=0,04  Potwierdzone w badaniu radiologicznym zapalenie płuc leczone poza szpitalem (u dzieci w wieku 25-30 miesięcy życia):  całkowita liczba przypadków: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 8;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 40  liczba epizodów/100 dziecko-rok: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 1,97;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 10,7  RR (95% CI); p: 0,18 (0,09; 0,39); p&lt;0,0001  Ostre zapalenie ucha środkowego (ogółem):  całkowita liczba przypadków: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 637;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 698  liczba epizodów/100 dziecko-rok: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 39,2;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 46,9  RR (95% CI); p: 0,83 (0,61; 1,02); p=0,02  Ostre zapalenie ucha środkowego (u dzieci w wieku 6-12 miesięcy życia):  całkowita liczba przypadków: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 156;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 156  liczba epizodów/100 dziecko-rok: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 38,4;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 41,9  RR (95% CI); p: 0,91 (0,75; 1,20); p=0,06  Ostre zapalenie ucha środkowego (u dzieci w wieku 13-18 miesięcy życia):  całkowita liczba przypadków: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 195;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 220  liczba epizodów/100 dziecko-rok: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 48,0;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 59,1  RR (95% CI); p: 0,81 (0,76; 1,02); p=0,04  Ostre zapalenie ucha środkowego (u dzieci w wieku 19-25 miesięcy życia):  całkowita liczba przypadków: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 144;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 162  liczba epizodów/100 dziecko-rok: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 35,5;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 43,5</p>

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna / immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>RR (95% CI): p: 0,82 (0,62; 1,24); p=0,04</p> <p><b>Ostre zapalenie ucha środkowego (u dzieci w wieku 25-30 miesięcy życia):</b>  całkowita liczba przypadków: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 142;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 160  <b>liczba epizodów/100 dziecko-rok:</b> grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 35,0;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 43,0  RR (95% CI): p: 0,81 (0,61; 1,20); p=0,04</p> <p><b>Antybiotykoterapia (ogółem):</b>  całkowita liczba cykli antybiotykoterapii: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 2 020;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 2 076  <b>liczba cykli/100 dziecko-rok:</b> grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 124;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 139  RR (95% CI): p: 0,89 (0,83; 0,94); p=0,0001</p> <p><b>Antybiotykoterapia (u dzieci w wieku 6-12 miesięcy życia):</b>  całkowita liczba cykli antybiotykoterapii: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 504;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 454  <b>liczba cykli/100 dziecko-rok:</b> grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 122;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 120  RR (95% CI): p: 1,01 (0,89; 1,14); p=0,87</p> <p><b>Antybiotykoterapia (u dzieci w wieku 13-18 miesięcy życia):</b>  całkowita liczba cykli antybiotykoterapii: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 620;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 658  <b>liczba cykli/100 dziecko-rok:</b> grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 153;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 177  RR (95% CI): p: 0,86 (0,76; 0,95); p=0,004</p> <p><b>Antybiotykoterapia (u dzieci w wieku 19-25 miesięcy życia):</b>  całkowita liczba cykli antybiotykoterapii: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 549;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 562  <b>liczba cykli/100 dziecko-rok:</b> grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 135;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 151  RR (95% CI): p: 0,89 (0,79; 1,01); p=0,06</p> <p><b>Antybiotykoterapia (u dzieci w wieku 25-30 miesięcy życia):</b>  całkowita liczba cykli antybiotykoterapii: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 347;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 402  <b>liczba cykli/100 dziecko-rok:</b> grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 85;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 108  RR (95% CI): p: 0,78 (0,67; 0,90); p=0,0008</p> <p><b>Infekcje niezwiązane z układem oddechowym oraz ostrym zapaleniem ucha środkowego (ogółem):</b>  całkowita liczba przypadków: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 2 562;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 2 378  <b>liczba epizodów/100 dziecko-rok:</b> grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 157,9;  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 159,8  RR (95% CI): p: 0,98 (0,93; 1,04); p=0,57</p> <p><b>Choroba inwazyjna (posocznica):</b>  <b>Antybiotykoterapia (u dzieci w wieku 13-18 miesięcy życia):</b>  całkowita liczba cykli antybiotykoterapii: grupa PCV7 + DTaP/IPV/HBV/Hib (n=811): 3 (0,4%);  grupa DTaP/IPV/HBV/Hib (n=744): 5 (0,7%).</p>
Wnioski	W badaniu wykazano skuteczność kliniczną szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 2 dawek pierwotnych i dawki uzupełniającej w schemacie 2+1 w zapobieganiu, potwierdzonemu w badaniu radiologicznym, zapaleniu płuc, leczonemu poza szpitalem oraz ostremu zapaleniu ucha środkowego, czyli chorobę wywołanych głównie przez <i>Streptococcus pneumoniae</i> . Dodatkowo w można zaobserwować redukcję liczby antybiotykoterapii.		

## 16.5. Badania o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna/ immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
<b>Szczepionka PCV7 podawana w schemacie 2+1 – badanie opisowe (seria przypadków typu pretest/posttest)</b>			
[157] Käthy H, et al. 2005			
<p>Prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone bez randomizacji oraz grupy kontrolnej w 4 ośrodkach na terenie Szwecji, w którym oceniano immunogenność oraz bezpieczeństwo stosowania 7-walentnej, skoniugowanej szczepionki przeciw pneumokokowej podawanej w schemacie 2 dawek pierwotnych i 1 dawki uzupełniającej w 1. roku życia.</p> <p>Podtyp badania: IVA.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Sponsor: Wyeth Lederle.</p>	<p>Populacja zdrowych dzieci w wieku 3 miesięcy w momencie rozpoczęcia badania N= 101.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> PCV7 + DTaP-IPV/Hib.</p> <p>Szczepionki podawano w schemacie 2 dawek pierwotnych w 3. miesiącu (zakres: 75-105 dni) i 5. miesiącu (zakres: 135-165 dni) oraz 1 dawki uzupełniającej w 12. miesiącu życia (345-405 dni).</p> <p>Oceny skuteczności klinicznej szczepionek dokonano na podstawie badań laboratoryjnych krwi pobranej przed 1. szczepieniem oraz 3-6 tygodni po zastosowaniu 2. i 3. dawki.</p>	<p style="text-align: center;"><b>IMMUNOGENNOŚĆ</b> <b>PCV7:</b></p> <p>Stężenie przeciwciał 1 miesiąc po przycięciu 2. dawki szczepionek: <math>\geq 0,20</math> <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math> (z wyjątkiem przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 68.): 87%-100%, <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math> (z wyjątkiem przeciwciał skierowanych przeciw serotypowi 68.): 76%-100%.</p> <p style="text-align: center;"><b>DTaP-IPV/Hib:</b></p> <p>Stężenie przeciwciał anty-Hib PS 1 miesiąc po przycięciu 2. dawki szczepionek: <math>\geq 0,15</math> <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>: 65%; <math>\geq 1,0</math> <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>: 41%.</p> <p style="text-align: center;"><b>PCV7:</b></p> <p>Stężenie przeciwciał dla serotypu 68. 1 miesiąc po przycięciu 2. dawki szczepionek: <math>\geq 0,20</math> <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>: 61%; <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>: 40%.</p> <p>Stężenie przeciwciał dla serotypów 4., 9V., 14., 18C., 19F. przed przyjęciem dawki uzupełniającej: <math>\geq 0,20</math> <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>: 82%-98%; <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>: 59%-93%.</p> <p>Stężenie przeciwciał dla serotypu 68. przed przyjęciem dawki uzupełniającej: <math>\geq 0,20</math> <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>: 57%; <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>: 34%.</p> <p>Stężenie przeciwciał dla serotypu 23F. przed przyjęciem dawki uzupełniającej: <math>\geq 0,20</math> <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>: 49%; <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>: 31%.</p> <p>Stężenie przeciwciał 1 miesiąc po przycięciu dawki uzupełniającej: <math>\geq 0,20</math> <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>: 93%-100%; <math>\geq 0,35</math> <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>: 86%-100%.</p> <p style="text-align: center;"><b>DTaP-IPV/Hib:</b></p> <p>Stężenie przeciwciał anty-Hib PS 1 miesiąc po przycięciu dawki uzupełniającej: <math>\geq 0,15</math> <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>: 98%; <math>\geq 1,0</math> <math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>: 95%.</p> <p style="text-align: center;"><b>PCV7: GMC (<math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>):</b></p> <p><b>Anty-4:</b> 1 miesiąc po 2. dawce szczepionki (6. miesiąc życia): 4,43 (95% CI: 3,60; 5,32), 1 miesiąc po dawce uzupełniającej (13. miesiąc życia): 9,43 (95% CI: 7,78; 11,43),</p> <p><b>Anty-6B:</b> 1 miesiąc po 2. dawce szczepionki (6. miesiąc życia): 0,30 (95% CI: 0,22; 0,40), 1 miesiąc po dawce uzupełniającej (13. miesiąc życia): 4,92 (95% CI: 3,45; 7,01),</p> <p><b>Anty-9V:</b> 1 miesiąc po 2. dawce szczepionki (6. miesiąc życia): 3,17 (95% CI: 2,57; 3,91), 1 miesiąc po dawce uzupełniającej (13. miesiąc życia): 6,84 (95% CI: 5,78; 8,09),</p> <p><b>Anty-14:</b> 1 miesiąc po 2. dawce szczepionki (6. miesiąc życia): 3,37 (95% CI: 2,57; 4,42), 1 miesiąc po dawce uzupełniającej (13. miesiąc życia): 11,67 (95% CI: 9,54; 14,28),</p> <p><b>Anty-18C:</b> 1 miesiąc po 2. dawce szczepionki (6. miesiąc życia): 2,47 (95% CI: 1,92; 3,18), 1 miesiąc po dawce uzupełniającej (13. miesiąc życia): 4,65 (95% CI: 3,87; 5,59),</p> <p><b>Anty-19F:</b> 1 miesiąc po 2. dawce szczepionki (6. miesiąc życia): 5,03 (95% CI: 3,73; 6,78), 1 miesiąc po dawce uzupełniającej (13. miesiąc życia): 5,04 (95% CI: 3,40; 7,48),</p> <p><b>Anty-23F:</b> 1 miesiąc po 2. dawce szczepionki (6. miesiąc życia): 0,88 (95% CI: 0,66; 1,18), 1 miesiąc po dawce uzupełniającej (13. miesiąc życia): 4,59 (95% CI: 3,38; 6,24).</p> <p style="text-align: center;"><b>DTaP-IPV/Hib: GMC (<math>\mu\text{g}/\text{mL}</math>) dla anty-Hib PS:</b></p> <p>1 miesiąc po 2. dawce szczepionki: 0,78, 1 miesiąc po dawce uzupełniającej: 14,21.</p> <p style="text-align: center;"><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Liczba pacjentów wykluczonych z badania: 2/101 (2,0%)*, przyczyny rezygnacji z badania: ciężkie działania niepożądane: 1/2 (50%)*, decyzja opiekunów/rodziców: 1/2 (50%)*.</p> <p>Liczba pacjentów, których wykluczono z analizy na podstawie protokołu badania: 17/101 (16,8%)*, przyczyny wykluczenia na podstawie protokołu badania: brak pobrania próbek krwi: 2/17 (11,8%)*, próbka krwi pobrana w nieodpowiednim czasie: 3/17 (17,6%)*, brak zgodności szczepienia ze</p>

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna/ immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>schematem przyjętym w badaniu: 12/17 (70,6%)*.</p> <p>U 4 pacjentów odnotowano 5 przypadków ciężkich działań niepożądanych, z których 1 oceniono, jako związane z zastosowanymi szczepieniami (PCV7 + DTaP-IPV/Hib). Wszystkie odnotowane ciężkie działania niepożądane ustąpiły w okresie 3-6 dni.</p> <p>Działania niepożądane w miejscu podania, które wystąpiły w trakcie 3 dni od podania szczepionek:</p> <p><b>Ból w miejscu iniekcji:</b></p> <p>1. dawka w 3. miesiącu życia: PCV7: 1/101 (1,0%); DTaP-IPV/Hib: 2/101 (2,0%),                  2. dawka w 5. miesiącu życia: PCV7: 1/99 (1,0%); DTaP-IPV/Hib: 1/99 (1,0%),                  3. dawka w 12. miesiącu życia: PCV7: 8/99 (8,1%); DTaP-IPV/Hib: 6/98 (6,1%).</p> <p><b>Stwardnienie (&gt;2 cm) w miejscu iniekcji:</b></p> <p>1. dawka w 3. miesiącu życia: PCV7: 6/101 (5,9%); DTaP-IPV/Hib: 7/101 (6,9%),                  2. dawka w 5. miesiącu życia: PCV7: 19/99 (19,2%); DTaP-IPV/Hib: 18/99 (18,2%),                  3. dawka w 12. miesiącu życia: PCV7: 21/99 (21,2%); DTaP-IPV/Hib: 32/98 (32,7%).</p> <p><b>Zaczerwienienie (&gt;2 cm) w miejscu iniekcji:</b></p> <p>1. dawka w 3. miesiącu życia: PCV7: 1/101 (1,0%); DTaP-IPV/Hib: 3/101 (3,0%),                  2. dawka w 5. miesiącu życia: PCV7: 5/99 (5,1%); DTaP-IPV/Hib: 2/99 (2,0%),                  3. dawka w 12. miesiącu życia: PCV7: 18/99 (18,2%); DTaP-IPV/Hib: 24/98 (24,5%).</p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (p&gt;0,05) pomiędzy szczepionkami w odniesieniu do działań niepożądanych, które wystąpiły w miejscu podania w trakcie 3 dni zarówno po 1., 2. jak i 3. dawce.</p> <p><b>Gorączka ≥38°C w trakcie 3 dni od podania szczepionek:</b></p> <p>1. dawka w 3. miesiącu życia: 38*/101 (38%),                  2. dawka w 5. miesiącu życia: 55*/101 (54%),                  3. dawka w 12. miesiącu życia: 63*/101 (62%).</p> <p><b>Gorączka ≥39,1°C w trakcie 3 dni od podania szczepionek:</b></p> <p>1. dawka w 3. miesiącu życia: 4*/101 (4%),                  3. dawka w 12. miesiącu życia: 14*/101 (14%).</p> <p><b>Gorączkę ≥40°C stwierdzono tylko 2 razy w trakcie całego badania.</b></p> <p>Środki przeciwgorączkowe: 50% pacjentów po każdej dawce szczepionki.</p>
<b>Wnioski</b>	W badaniu wykazano, iż podanie 2 pierwotnych dawek szczepionki PCV7 indukuje odpowiednie stężenie przeciwciał, z wyjątkiem przeciwciał dla serotypów 6B, i 23F. Zastosowanie 3. dawki – uzupełniającej wywołało silną odpowiedź odpornościową przeciwko wszystkim serotypom, również 6B, i 23F., co może o świadczyć immunogenności szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 2 dawek pierwotnych i dawki uzupełniającej w 1. roku życia. PCV7 można również uznać za szczepionkę bezpieczną i dobrze tolerowaną przez dzieci.		
<b>Szczepionka PCV7 podawana w schemacie 2+1 vs 3+1 – badania obserwacyjne, retrospektywne</b>			
<b>[158] Pelton S.I., et al. 2010</b>			
<p>Retrospektywne, randomizowane badanie kliniczne, w którym porównywano skuteczność kliniczną szczepionki PCV7 podawanej w schematach 2+0, 3+0, 2+1 i 3+1 w zapobieganiu infekcji dolnych dróg oddechowych.</p> <p>Podtyp badania: IIIC.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Sponsor: Wyeth Research to Policy Analysis Inc.</p>	<p>Populacja zdrowych dzieci urodzonych pomiędzy 1 stycznia a 31 grudnia 2002, którym do 7. miesiąca życia podano 2 lub 3 dawki szczepionki PCV7.</p> <p>PCV7:                  2+0: N=3 293,                  3+0: N=3 293,                  2+1: N=1 916,                  3+1: N=1 916.</p>	<p><b>Grupa 1:</b> 2 dawki szczepionki PCV7 podane do 7. miesiąca życia (2+0), N= 3 293                  +                  dawka uzupełniająca w 12.-16. miesiącu życia (2+1), N= 1 916.</p> <p><b>Grupa 2:</b> 3 dawki szczepionki PCV7 podane do 7. miesiąca życia (3+0), N= 3 293                  +                  dawka uzupełniająca w 12.-16. miesiącu życia (3+1), N= 1 916.</p>	<p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p><b>Choroby dolnych dróg oddechowych wymagające leczenia szpitalnego</b></p> <p>Wyniki dla 2 i 3 dawek pierwotnych:</p> <p><i>wizyta kontrolna w 2. miesiącu obserwacji:</i></p> <p>Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego (na 1 000 dzieci):</p> <p>grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n=3 155): 4,0,                  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n=3 239): 2,1.</p> <p>Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego: 2+0 vs 3+0: 1,9 (95% CI: -0,9; 4,4).</p> <p><i>wizyta kontrolna w 4. miesiącu obserwacji:</i></p> <p>Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego (na 1 000 dzieci):</p> <p>grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n=2 940): 9,6,                  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n=3 099): 5,0.</p>

## 16.5. Badania o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna / immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
		<p><u>Okres obserwacji:</u>  <i>dla grup, w których zastosowano dawki pierwotne (2 lub 3): 10 miesięcy (wizyty w 2., 4., 6., 8. i 10. miesiącu obserwacji) okres obserwacji rozpoczynał się w dniu wykonania ostatniej iniekcji i trwał do ukończenia 17. miesiąca życia lub przyjęcia dawki uzupełniającej (w zależności co nastąpiło najpierw)</i>  <i>dla grup, w których zastosowano dawki uzupełniające (2+1, 3+1): 24 miesiące (wizyty w 6., 12., 18. i 24. miesiącu obserwacji) okres obserwacji rozpoczynał się w dniu wykonania iniekcji i trwał do momenty ukończenia 3. roku życia lub do 31 grudnia 2005 roku (w zależności co wystąpiło wpiern).</i></p>	<p>Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego: 2+0 vs 3+0: 4,6 (95% CI: -0,2; 9,4).  <i>wizyta kontrolna w 6. miesiącu obserwacji:</i>  Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego (na 1 000 dzieci):  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n=2 467): 13,6,  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n 2 627): 7,0.  Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego: 2+0 vs 3+0: 6,6 (95% CI: 0,7; 12,2).  <i>wizyta kontrolna w 8. miesiącu obserwacji:</i>  Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego (na 1 000 dzieci):  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n=1 753): 16,7,  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n=1 611): 8,1.  Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego: 2+0 vs 3+0: 8,6 (95% CI: 2,5; 15,3).  <i>wizyta kontrolna w 10. miesiącu obserwacji:</i>  Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego (na 1 000 dzieci):  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n=509): 17,3,  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n=380): 9,5.  Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego: 2+0 vs 3+0: 7,8 (95% CI: 0,8; 14,8).  <u>Wyniki dla 2 dawek pierwotnych + 1 dawka uzupełniająca i 3 dawek pierwotnych +1 dawka uzupełniająca:</u>  <i>wizyta kontrolna w 6. miesiącu obserwacji:</i>  Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego (na 1 000 dzieci):  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1 (n=1 711): 237,  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1 (n=1 685): 227.  Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego: 2+1 vs 3+1: 10 (95% CI: -44; 58).  <i>wizyta kontrolna w 12. miesiącu obserwacji:</i>  Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego (na 1 000 dzieci):  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1 (n=1 581): 462,  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1 (n=1 516): 430.  Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego: 2+1 vs 3+1: 32 (95% CI: -60; 114).  <i>wizyta kontrolna w 18. miesiącu obserwacji:</i>  Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego (na 1 000 dzieci):  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1 (n=1 439): 656,  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1 (n=1 380): 612.  Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego: 2+1 vs 3+1: 45 (95% CI: -69; 149).  <i>wizyta kontrolna w 24. miesiącu obserwacji:</i>  Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego (na 1 000 dzieci):  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1 (n=499): 798,</p>

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna / immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1 (n=503): 754.  Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych wymagających leczenia szpitalnego: 2+1 vs 3+1: 45 (95% CI: -94; 168).  <b>Choroby dolnych dróg oddechowych leczone poza szpitalem</b>  <i>Wyniki dla 2 i 3 dawek pierwotnych:</i>  <i>wizyta kontrolna w 2. miesiącu obserwacji:</i>  Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem (na 1 000 dzieci):  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n=3 155): 112,  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n=3 239): 92.  Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem: 2+0 vs 3+0: 20 (95% CI: -1; 43).  <i>wizyta kontrolna w 4. miesiącu obserwacji:</i>  Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem (na 1 000 dzieci):  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n=2 940): 216,  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n=3 099): 162.  Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem: 2+0 vs 3+0: 54 (95% CI: 19; 91).  <i>wizyta kontrolna w 6. miesiącu obserwacji:</i>  Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem (na 1 000 dzieci):  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n=2 467): 312,  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n=2 627): 240.  Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem: 2+0 vs 3+0: 72 (95% CI: 24; 120).  <i>wizyta kontrolna w 8. miesiącu obserwacji:</i>  Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem (na 1 000 dzieci):  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n=1 753): 389,  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n=1 611): 318.  Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem: 2+0 vs 3+0: 71 (95% CI: 19; 130).  <i>wizyta kontrolna w 10. miesiącu obserwacji:</i>  Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem (na 1 000 dzieci):  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n=509): 454,  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n=380): 398.  Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem: 2+0 vs 3+0: 57 (95% CI: -6; 128).  <b>Wyniki dla 2 dawek pierwotnych + 1 dawka uzupełniająca i 3 dawek pierwotnych +1 dawka uzupełniająca:</b>  <i>wizyta kontrolna w 6. miesiącu obserwacji:</i>  Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem (na 1 000 dzieci):  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1 (n=1 711): 6,5,  grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1 (n=1 685): 5,0.  Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem: 2+1 vs 3+1: 1,5 (95% CI: -3,5; 6,6).  <i>wizyta kontrolna w 12. miesiącu obserwacji:</i></p>

## 16.5. Badania o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna/ immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem (na 1 000 dzieci):</p> <p>grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1 (n=1 581): 15,0, grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1 (n=1 516): 10,0.</p> <p>Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem: 2+1 vs 3+1: 5,0 (95% CI: -3,2; 13,3).</p> <p><i>wizyta kontrolna w 18. miesiącu obserwacji:</i></p> <p>Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem (na 1 000 dzieci):</p> <p>grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1 (n=1 439): 18,9, grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1 (n=1 380): 14,1.</p> <p>Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem: 2+1 vs 3+1: 4,8 (95% CI: -5,1; 14,4).</p> <p><i>wizyta kontrolna w 24. miesiącu obserwacji:</i></p> <p>Skumulowana liczba pacjentów z chorobami dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem (na 1 000 dzieci):</p> <p>grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1 (n=499): 20,9, grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1 (n=503): 23,2.</p> <p>Różnica w skumulowanej liczbie pacjentów, u których stwierdzono choroby dolnych dróg oddechowych leczonych poza szpitalem: 2+1 vs 3+1: -2,3 (95% CI: -14,8; 9,3).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W badaniu nie podano żadnych danych z dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania szczepionki PCV7.</p>
<b>Wnioski</b>	U dzieci, które otrzymały 3 pierwotne dawki szczepionki PCV7 w trakcie 1. roku życia stwierdzono 7,8 (95% CI: 0,9; 14,8) mniej hospitalizacji wywołanych chorobami dolnych dróg oddechowych oraz 57 (95% CI: -6; 128) mniej przypadków chorób dolnych dróg oddechowych niewymagających leczenia szpitalnego, w porównaniu do dzieci, które przyjęły 2 pierwotne dawki szczepionki PCV7 w 1. roku życia (wskaźnik skumulowany na 1 000 dzieci). Dodatkowo wykazano brak istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy grupami dzieci szczepionych 2 lub 3 dawkami pierwotnymi poszerzonymi o dawkę uzupełniającą w odniesieniu zarówno do zakażeń dolnych dróg oddechowych wymagających jak i niewymagających leczenia szpitalnego.		
<b>[159] Rodenburg G.D., et al. 2010</b>			
<p>Retrospektywne badanie kliniczne, w którym porównywano immunogenność szczepionki PCV7 podawanej w schemacie 2 dawek pierwotnych w 2. i 4. miesiącu życia lub 3 dawek pierwotnych w 2., 3. i 4. miesiącu życia i dawki uzupełniającej (w obu schematach w 11. miesiącu życia).</p> <p>Podtyp badania: IIIC.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Sponsor: Dutch Ministry of Public Health, Welfare and Sports/Netherlands Vaccine Institute.</p>	<p>Populację badaną stanowiły zdrowe dzieci uczestniczące w badaniu ISRCTN25571720 (urodzone pomiędzy czerwcem a grudniem 2005 roku) oraz w badaniu ISRCTN97785537 (wszystkie dzieci urodzone w kwietniu 2006 roku biorące udział w holenderskim, narodowym programie szczepień).</p>	<p><u>Grupa 1:</u> 2 dawki szczepionki PCV7-CRM<sub>197</sub> + DTP-IPV-Hib (Infanrix®-IPV-Hib) podane w 2. i 4. miesiącu życia (2+0), N= 80 + dawka uzupełniająca (PCV7-CRM<sub>197</sub> + Pediacel®) w 11. miesiącu życia (2+1), N= 72.</p> <p><u>Grupa 2:</u> 3 dawki szczepionki PCV7-CRM<sub>197</sub> + DTP-IPV-Hib (do stycznia 2006: Infanrix®-IPV-Hib, po tej dacie: Pediacel®) podane w 2., 3. i 4. miesiącu życia (3+0), N= 98 + dawka uzupełniająca (PCV7-CRM<sub>197</sub> + Pediacel®) w 11. miesiącu życia (3+1),</p>	<p><b>IMMUNOGENNOŚĆ</b> <i>GMC (µg/mL) przeciwciał:</i></p> <p><b>Anty-4:</b> grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n=80): 0,28 (95% CI: 0,23; 0,34), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n=98): 0,30 (95% CI: 0,26; 0,34), porównanie 2+0 vs 3+0 w odniesieniu do różnicy w GMC (µg/mL): p&gt;0,05,</p> <p><b>Anty-6B:</b> grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n=80): 0,23 (95% CI: 0,19; 0,30), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n=98): 0,40 (95% CI: 0,31; 0,49), porównanie 2+0 vs 3+0 w odniesieniu do różnicy w GMC (µg/mL): p=0,002,</p> <p><b>Anty-9V:</b> grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n=80): 0,27 (95% CI: 0,22; 0,33), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n=98): 0,31 (95% CI: 0,27; 0,36), porównanie 2+0 vs 3+0 w odniesieniu do różnicy w GMC (µg/mL): p&gt;0,05,</p> <p><b>Anty-14:</b> grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n=80): 1,76 (95% CI: 1,39; 2,24), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n=98): 1,56 (95% CI: 1,23; 1,81), porównanie 2+0 vs 3+0 w odniesieniu do różnicy w GMC (µg/mL): p&gt;0,05,</p> <p><b>Anty-18C:</b> grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n=80): 0,19 (95% CI: 0,16; 0,23), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n=98): 0,22 (95% CI: 0,18; 0,25), porównanie 2+0 vs 3+0 w odniesieniu do różnicy w GMC (µg/mL): p&gt;0,05,</p> <p><b>Anty-19F:</b> grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n=80): 0,94 (95% CI: 0,76; 1,16), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n=98): 0,96 (95% CI: 0,74; 1,24), porównanie 2+0 vs 3+0 w odniesieniu do różnicy w GMC (µg/mL): p&gt;0,05,</p> <p><b>Anty-23F:</b> grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+0 (n= 80): 0,21 (95% CI: 0,16; 0,27),</p>



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna / immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
		<p>N= 90.</p> <p>Ocena immunogenności została dokonana na podstawie badań laboratoryjnych próbek krwi pobranych w 12. miesiącu życia w przypadku dzieci zaliczanych do grupy 2+0 oraz w 12. miesiącu życia i 1 miesiąc po przyjęciu dawki uzupełniającej w grupie 2+1. W grupie dzieci poddanych szczepieniu w schemacie 3+0 próbki krwi do badania pobrano w 11. miesiącu, natomiast u dzieci przyjmujących dodatkowo dawkę uzupełniającą próbka krwi została pobrana w 12. miesiącu życia (1 miesiąc po przyjęciu dawki uzupełniającej).</p>	<p>grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+0 (n= 98); 0,22 (95% CI: 0,18; 0,26), porównanie 2+0 vs 3+0 w odniesieniu do różnicy w GMC (<math>\mu\text{g/mL}</math>): <math>p&gt;0,05</math>.</p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (<math>p&gt;0,05</math>) pomiędzy schematami szczepień w odniesieniu do stężenia przeciwciał <math>\geq 0,35 \mu\text{g/mL}</math>, <math>\geq 1,0 \mu\text{g/mL}</math> czy <math>\geq 5,0 \mu\text{g/mL}</math> w odniesieniu do wszystkich serotypów, z wyjątkiem serotypu 6B.</p> <p>Stężenie przeciwciał przeciwko serotypowi 6: <math>\geq 0,35 \mu\text{g/mL}</math>: grupa przyjmująca 2 dawki pierwotne: 21*/80 (26%), grupa przyjmująca 3 dawki pierwotne: 51*/98 (52%).</p> <p>Grupy te istotnie statystycznie różniły się pomiędzy sobą w odniesieniu do omawianego punktu końcowego (<math>p=0,001</math>).</p> <p><i>GMC (<math>\mu\text{g/mL}</math>) przeciwciał:</i></p> <p><b>Anty-4:</b> grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1 (n=72): 2,66 (95% CI: 2,26; 3,12), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1 (n=90): 3,05 (95% CI: 2,57; 3,61), porównanie 2+1 vs 3+1 w odniesieniu do różnicy w GMC (<math>\mu\text{g/mL}</math>): <math>p&gt;0,05</math>,</p> <p><b>Anty-6B:</b> grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1 (n=72): 2,26 (95% CI: 1,64; 3,12), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1 (n=90): 4,73 (95% CI: 3,62; 6,17), porównanie 2+1 vs 3+1 w odniesieniu do różnicy w GMC (<math>\mu\text{g/mL}</math>): <math>p=0,001</math>,</p> <p><b>Anty-9V:</b> grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1 (n=72): 2,21 (95% CI: 1,90; 2,58), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1 (n=90): 2,36 (95% CI: 2,00; 2,78), porównanie 2+1 vs 3+1 w odniesieniu do różnicy w GMC (<math>\mu\text{g/mL}</math>): <math>p&gt;0,05</math>,</p> <p><b>Anty-14:</b> grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1 (n=72): 9,43 (95% CI: 7,76; 11,46), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1 (n=90): 10,32 (95% CI: 8,62; 12,34), porównanie 2+1 vs 3+1 w odniesieniu do różnicy w GMC (<math>\mu\text{g/mL}</math>): <math>p&gt;0,05</math>,</p> <p><b>Anty-18C:</b> grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1 (n=72): 1,97 (95% CI: 1,66; 2,34), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1 (n=90): 1,91 (95% CI: 1,61; 2,27), porównanie 2+1 vs 3+1 w odniesieniu do różnicy w GMC (<math>\mu\text{g/mL}</math>): <math>p&gt;0,05</math>,</p> <p><b>Anty-19F:</b> grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1 (n=72): 3,43 (95% CI: 2,85; 4,12), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1 (n=90): 4,80 (95% CI: 4,01; 5,76), porównanie 2+1 vs 3+1 w odniesieniu do różnicy w GMC (<math>\mu\text{g/mL}</math>): <math>p=0,012</math>,</p> <p><b>Anty-23F:</b> grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1 (n=72): 2,61 (95% CI: 2,12; 3,21), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1 (n=90): 3,15 (95% CI: 2,54; 3,92), porównanie 2+1 vs 3+1 w odniesieniu do różnicy w GMC (<math>\mu\text{g/mL}</math>): <math>p&gt;0,05</math>.</p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (<math>p&gt;0,05</math>) pomiędzy schematami szczepień w odniesieniu do stężenia przeciwciał <math>\geq 0,35 \mu\text{g/mL}</math> w odniesieniu do wszystkich 7 serotypów.</p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (<math>p&gt;0,05</math>) pomiędzy schematami szczepień w odniesieniu do stężenia przeciwciał <math>\geq 1,0 \mu\text{g/mL}</math> w odniesieniu do wszystkich serotypów z wyjątkiem serotypu 6B.</p> <p>Stężenie przeciwciał przeciwko serotypowi 6B: <math>\geq 1,0 \mu\text{g/mL}</math>: grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1: 53*/72 (73,6%), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1: 80*/90 (88,9%).</p> <p>Grupy te istotnie statystycznie różniły się pomiędzy sobą w odniesieniu do omawianego punktu końcowego (<math>p=0,014</math>).</p> <p>Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic (<math>p&gt;0,05</math>) pomiędzy schematami szczepień w odniesieniu do stężenia przeciwciał <math>\geq 5,0 \mu\text{g/mL}</math> w odniesieniu do serotypów 4., 14., 18C. i 23F.</p> <p>Stężenie przeciwciał przeciwko serotypowi 6B: <math>\geq 5,0 \mu\text{g/mL}</math>: grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1: 20*/72 (27,8%), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1: 47*/90 (52,2%).</p> <p>Grupy te istotnie statystycznie różniły się pomiędzy sobą w odniesieniu do omawianego punktu końcowego (<math>p=0,002</math>).</p> <p>Stężenie przeciwciał przeciwko serotypowi 19F: <math>\geq 5,0 \mu\text{g/mL}</math>: grupa przyjmująca szczepionkę w</p>

## 16.5. Badania o niższej wiarygodności

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna/ immunogenność oraz profil bezpieczeństwa)
			<p>schemacie 2+1: 20*/72 (27,4%), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1: 40*/90 (44,4%).</p> <p>Grupy te istotnie statystycznie różniły się pomiędzy sobą w odniesieniu do omawianego punktu końcowego (<math>p=0,034</math>).</p> <p>Stężenie przeciwciał przeciwko serotypowi 23F. <math>\geq 5,0 \mu\text{g/mL}</math>: grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 2+1: 14*/72 (19,4%), grupa przyjmująca szczepionkę w schemacie 3+1: 30*/90 (33,3%).</p> <p>Wynik dla różnicy pomiędzy grupami okazał się nieistotny statystycznie (<math>p=0,053</math>).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>W badaniu nie podano żadnych danych dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania szczepionki PCV7.</p>
<b>Wnioski</b>	Skoniugowana, 7-walentna szczepionka przeciw pneumokokowa podawana w schemacie 2 dawek pierwotnych i dawki uzupełniającej cechuje się zbliżoną immunogennością do tej samej szczepionki podawanej w schemacie 3 dawek pierwotnych oraz dawki uzupełniającej w odniesieniu do 5 z 7 serotypów. Poszczególne schematy podania szczepionki istotnie statystycznie ( $p<0,05$ ) różniły się między sobą w odniesieniu do stężenia przeciwciał przeciwko serotypom 6B. ( $\geq 1,0 \mu\text{g/mL}$ i $\geq 5,0 \mu\text{g/mL}$ ) i 19F. ( $\geq 5,0 \mu\text{g/mL}$ ).		
<b>Badania obserwacyjne, retrospektywne, kliniczno-kontrolne; szczepionka PCV7 schemat 3+1 vs schemat 2+1</b>			
[160] Stoecker Ch. et al., 2012			
<p>Badanie obserwacyjne, retrospektywne, kliniczno-kontrolne przeprowadzone w ośrodkach klinicznych w Atlancie (USA), którego celem był porównanie częstości występowania ostrego zapalenia ucha środkowego (ang. <i>acute otitis media</i>; AOM) u dzieci poddanych szczepieniu szczepionką przeciw pneumokokową PCV7 w schemacie 3+1 względem podania ww. szczepionki w schemacie 2+1.</p> <p>Podtyp badania: IIID.</p> <p>Ocena w skali NOS: wiarygodne.</p> <p>Sponsor: brak danych.</p>	<p>Populacja dzieci urodzonych w 2002 roku, które otrzymały szczepionkę PCV7 w schemacie 3+1 lub 2+1.</p>	<p><u>Grupa badana:</u> 7-walentna, skoniugowana szczepionka przeciw pneumokokowa (PCV7) podawana w schemacie 3+1 lub schemacie 2+1.</p>	<p>Informacje dotyczące analizowanej kohorty dzieci, schematu szczepień ochronnych oraz występowania AOM uzyskano na podstawie danych zebranych w systemie ubezpieczeń zdrowotnych (Medstat MarketScan) w okresie od 1 stycznia 2002 roku do 31 grudnia 2005 roku. Dzieci zostały sklasyfikowane jako zaszczepione za pomocą 3 dawek szczepionki PCV7 w ramach szczepień pierwotnych jeśli pierwszą dawkę otrzymały co najmniej 3 tygodnie po urodzeniu, dawki podawano w odstępie co najmniej 4 tygodni, a trzecia dawka została podana przed ukończeniem 7. miesiąca życia. Dzieci poddane szczepieniu za pomocą 2 dawek szczepionki PCV7 w ramach szczepień pierwotnych otrzymywały pierwszą dawkę szczepionki w czasie co najmniej 6 tygodni od urodzenia, a drugą dawkę podano co najmniej 4 tygodnie później, ale nie później niż po 7. miesiącu życia.</p> <p>Spośród dzieci urodzonych w 2002 roku, których dane przechowywano w systemie MarketScan, zidentyfikowano 38 786 dzieci z istniejącymi danymi z zakresu szczepień ochronnych. Z grupy tej, 8 515 (22%) dzieci zostało zaszczepionych szczepionką PCV7 w schemacie 2+1, a 10 152 (26%) otrzymało 3 dawki szczepionki PCV7 w ramach szczepień pierwotnych.</p> <p><b>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA</b></p> <p>Zarówno analiza <i>Per-protocol</i> (PP), jak i analiza <i>Intent-to-treat</i> (ITT) wykazała, że różnica między porównywanymi kohortami dzieci w zakresie częstości występowania ostrego zapalenia ucha środkowego w okresie przed podaniem dawki uzupełniającej była mała i nieistotna statystycznie (<math>p&gt;0,05</math>). W analizie ITT częstość występowania ostrego zapalenia ucha środkowego przed podaniem dawki uzupełniającej była nieznacznie większa w grupie dzieci, które otrzymały tylko 2 dawki szczepionki PCV7 w porównaniu do dzieci zaszczepionych za pomocą 3 dawek szczepionki, jakkolwiek analiza PP wskazała na brak istotnych statystycznie (<math>p&gt;0,05</math>) różnic pomiędzy grupami. Ogólna częstość występowania ostrego zapalenia ucha środkowego w okresie pomiędzy 6., a 12. miesiącem życia dzieci, a przed podaniem dawki uzupełniającej wynosiła 37,6% (0,376 przypadków/osobę) w przypadku schematu 2+1 oraz 35,0% (0,350 przypadków/osobę) dla schematu 3+1 (<math>p=0,22</math>). Ogólna częstość występowania AOM w okresie pomiędzy 1., a 4. rokiem życia i po podaniu dawki uzupełniającej wynosiła 104,4% (1,044 przypadków/osobę) oraz 102,5% (1,025 przypadków/osobę), odpowiednio w przypadku szczepienia w schemacie 2+1 oraz 3+1. Różnica pomiędzy analizowanymi grupami dzieci również nie była statystycznie istotna (<math>p&gt;0,05</math>).</p> <p><b>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA</b></p> <p>Nie oceniano.</p>
<b>Wnioski</b>	Wyniki niniejszego retrospektywnego badania obserwacyjnego wykazały, że w populacji dzieci urodzonych w roku 2002 roku i poddanych szczepieniu przeciw pneumokokową szczepionką PCV7, podanie szczepionki w schemacie 2+1 jest równie skuteczne klinicznie jak podanie szczepionki PCV7 w schemacie 3+1 w odniesieniu do ryzyka wystąpienia ostrego zapalenia ucha środkowego, zarówno po szczepieniu pierwotnym, jak i po podaniu dawki uzupełniającej.		

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

## 16.6. Ocena badań w skali *Jadad*

**Tabela 158. Ocena badań klinicznych w skali *Jadad* dla badań włączonych do analizy klinicznej.**

Numer badania [referencja]	[1]-[7]		[8]		[9]		[10]-[12]	
	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie
Pytanie								
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	+1	Nie	0	Tak	+1	Tak	+1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1	Nie	0	Nie	0	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1	Nie	0	Tak	+1	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
<b>SUMA PUNKTÓW</b>	5		2		4		4	

**Tabela 159. Ocena badań klinicznych w skali *Jadad* dla badań włączonych do analizy klinicznej.**

Numer badania [referencja]	[141]-[146]		[147]-[149]		[137]-[138]		[139]-[140]	
	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie
Pytanie								
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	+1	Nie	0	Tak	+1	Tak	+1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
<b>SUMA PUNKTÓW</b>	3		2		3		3	

Referencja [137] jest opracowaniem wtórnym zawierającym wyniki badań.

**Tabela 160. Ocena badań klinicznych w skali *Jadad* dla badań.**

Numer badania [referencja]	[46]-[48]		[17]		[51]		[52]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Pytanie								
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Nie	0	Tak	+1	Nie	0	Tak	+1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Nie	0	Tak	+1	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0

16.6. Ocena badań w skali *Jadad*

Numer badania [referencja]	[46]-[48]		[17]		[51]		[52]	
Pytanie	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
<b>SUMA PUNKTACJI</b>	3		2		2		2	

**Tabela 161. Ocena badań klinicznych w skali *Jadad* dla badań włączonych do analizy klinicznej.**

Numer badania [referencja]	[13]-[19]		[20]		[21]		[22]-[31]	
Pytanie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	+1	Nie	0	Nie	0	Tak	+1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Nie	0	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0	Nie	0
<b>SUMA PUNKTÓW</b>	2		2		2		4	

**Tabela 162. Ocena badań klinicznych w skali *Jadad* dla badań włączonych do analizy klinicznej.**

Numer badania [referencja]	[32]-[41]		[42]-[43]		[44]-[45]	
Pytanie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	Tak	+1	Nie	0	Nie	0
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1	Nie	0	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1	Nie	0	Tak	+1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
<b>SUMA PUNKTÓW</b>	5		2		3	

16.7. Ocena badań w skali *NOS*

**Tabela 163. Formularz oceny wiarygodności badań.**

Pytanie	Punkt				
	[55]	[49]	[50]	[53]	[54]
Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji				
	Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji				

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

	Wybór grupy kontrolnej – nie ekspozycyjnej na dany czynnik	Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy	*	*	*	*	*
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej					
		Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna					
		Wybrana z odmiennej populacji	*	*	*	*	*
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej					
	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy badanej i grupy kontrolnej					
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup					
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Raportowanie przez samego chorego					
		Tak	*	*	*	*	*
Porównywalność	Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na _____ (podać najbardziej istotny czynnik)	Wiek i brak szczepienia przeciw pneumokokom	Wiek i brak szczepienia przeciw pneumokokom	Wiek i brak szczepienia przeciw pneumokokom	Wiek i brak szczepienia przeciw pneumokokom	Wiek i brak szczepienia przeciw pneumokokom
		Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki	Zakażenie wirusem HIV	Przedwcześnie urodzone	Przedwcześnie urodzone	Wszczepiony implant ślimakowy	Zakażenie wirusem HIV
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny					
		Tak, ale z pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	*	*	*	*	*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego					
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Brak opisu					
		Tak	*	*	*	*	*
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Nie					
		Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*		*	*	*
Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”			*				
	Odsetek osób nie utraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych						
	Brak informacji						

\* opracowano na podstawie referencji: [224].

**Tabela 164. Formularz oceny wiarygodności badań.**

Pytanie		Punkt				
		[156]	[157]	[158]	[159]	[160]
Wybór badania	Reprezentatywność grupy (kohorty) poddanej ekspozycji na dany czynnik	W pełni reprezentatywna dla przeciętnej populacji	*	*		*
		Częściowo reprezentatywna dla przeciętnej populacji			*	*
		Wybrana grupa ekspozycyjna np. pielęgniarki, zdrowi ochotnicy itp.				
	Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej					
	Wybór grupy kontrolnej – nie ekspozycyjnej na	Wybrana z tej samej populacji co grupa ekspozycyjna	*	*	*	*

## 16.7. Ocena badań w skali NOS

	dany czynnik	Wybrana z odmiennej populacji					
		Brak charakterystyki grupy ekspozycyjnej					
Porównywalność	Ustalenie ekspozycji	Pewna dokumentacja medyczna (np. rejestr chirurgiczny)	*	*	*	*	*
		Na podstawie wywiadu w przypadku zamaskowania grupy badanej i grupy kontrolnej					
		Na podstawie wywiadu w przypadku braku zamaskowania grup					
		Raportowanie przez samego chorego					
	Wykazanie, że nie stwierdzono oczekiwanego punktu końcowego w momencie rozpoczęcia ekspozycji na badany czynnik (wywołujący ten punkt końcowy)	Tak	*	*	*	*	*
		Nie					
Jednorodność kohorty oraz kontroli na podstawie metod przeprowadzenia badania i analizy	Wybór kontroli ze względu na_____ (podać najbardziej istotny czynnik)	Wiek dzieci i brak szczepienia przeciw pneumokokom	Wiek dzieci i brak szczepienia przeciw pneumokokom	Wiek dzieci i szczepienie przeciw pneumokokom	Wiek dzieci i szczepienie przeciw pneumokokom	Wiek dzieci i szczepienie przeciw pneumokokom	
	Wybór grupy kontrolnej ze względu na inne czynniki			Dane zgromadzone w rejestrze	Dane zgromadzone w rejestrze	Dane zgromadzone w rejestrze	
Wyniki	Ocena poszukiwanych punktów końcowych (skutków ekspozycji)	Niezależna, przeprowadzona w sposób wiarygodny	*	*	*	*	*
		Tak, ale z pomocą mniej wiarygodnych metod oceny	*	*	*	*	*
		Niewiarygodne, raportowanie przez samego chorego					
		Brak opisu					
	Czy okres obserwacji był wystarczająco długi aby skutek ekspozycji mógł się pojawić	Tak	*	*	*	*	*
		Nie					
	Adekwatność okresu obserwacji dla wybranej grupy ekspozycyjnej (kohorty)	Całkowita; żadna osoba z kohorty nie została utracona z okresu obserwacji	*		*	*	*
		Utrata z okresu obserwacji niewielkiego odsetka osób bez generowania tzw. „błędu utraty”		*			
Odsetek osób nie utraconych z okresu obserwacji <80 % oraz brak charakterystyki osób utraconych		*	*				
Brak informacji							

\* opracowano na podstawie referencji: [224].

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

## 16.8. Ocena badań w skali GRADE

**Tabela 165. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę 11-PHiD-CV podawaną w schemacie 3+0 z placebo podawanym w schemacie 3+0.**

Badanie [1]-[7]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi, <i>superiority</i>	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: brak.	
Komentarz: analizowana populacja dzieci do 6. miesiąca życia, analizy ITT i PP.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna / immunogenność	
Zapalenie płuc potwierdzone radiologicznie Analiza ITT Analiza PP	VE=16,0 [-7,3; 34,2]; p=0,16 VE=22,9 [-1,1; 41,2]; p=0,06
Zapalenie płuc 3.-11. miesiąc życia Analiza ITT Analiza PP	VE=19,8 [-8,8; 40,8]; p=0,15 VE=34,0 [4,8; 54,3]; p=0,02
Zapalenie płuc 3.-11. miesiąc życia Analiza ITT Analiza PP	VE=4,4 [-40,5; 35,0]; p=0,81 VE=2,7 [-43,5; 34,0]; p=0,88
Zapalenie płuc Analiza ITT Analiza PP	VE= -0,8 [-9,6; 7,4]; p=0,85 VE=0,1 [-9,4; 8,7]; p=0,99
Zapalenie płuc – hospitalizacja Analiza ITT Analiza PP	VE= -3,0 [-15,1; 7,8]; p=0,60 VE=3,7 [-8,7; 14,6]; p=0,54
Zapalenie płuc - brak hospitalizacji Analiza ITT Analiza PP	VE=0,7 [-11,0; 11,3]; p=0,89 VE= -3,8 [-17,2; 8,1]; p=0,54
Zapalenie płuc – umiarkowane Analiza ITT Analiza PP	VE=1,1 [-9,4; 10,5]; p=0,83 VE= -3,0 [-14,7; 7,5]; p=0,58
Zapalenie płuc – poważne Analiza ITT Analiza PP	VE= -3,2 [-18,8; 10,3]; p=0,65 VE=8,4 [-7,1; 21,7]; p=0,27
Zapalenie płuc – bardzo poważne Analiza ITT Analiza PP	VE= -21,0 [-64,0; 11,0]; p=0,22 VE= -27,0 [-79,0; 10,0]; p=0,17
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,35 µg/mL	Anty-6A RB=1,45 [0,99; 2,13]; p>0,05 Anty-19A RB=1,31 [1,08; 1,60]; p<0,05
Dzieci w wieku 18 tygodni: Serotypy jakichkolwiek pneumokoków Serotypy pneumokoków zawarte w szczepionce Serotyp 6B. Serotyp 19F. Serotyp 23F.	RR=1,06 [0,87; 1,29]; p>0,05 RR=1,01 [0,68; 1,52]; p>0,05 RR=0,83 [0,37; 1,85]; p>0,05 RR=0,76 [0,38; 1,52]; p>0,05 RR=2,48 [0,83; 7,43]; p>0,05
Dzieci w wieku 9 miesięcy: Serotypy jakichkolwiek pneumokoków Serotypy pneumokoków zawarte w szczepionce Serotyp 6B. Serotyp 19F. Serotyp 23F.	RR=1,05 [0,86; 1,27]; p>0,05 RR=0,97 [0,65; 1,46]; p>0,05 RR=0,83 [0,37; 1,86]; p>0,05 RR=0,77 [0,39; 1,52]; p>0,05 RR=2,24 [0,74; 6,83]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
Co najmniej 1 poważne działanie niepożądane	RR=1,02 [0,96; 1,08]; p>0,05
Zgony (ogółem)	RR=0,88 [0,54; 1,43]; p>0,05
Zgony z powodu zapalenia płuc	RR=0,78 [0,30; 2,01]; p>0,05
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=1,22 [0,65; 2,29]; p>0,05 RR=1,32 [0,61; 2,85]; p>0,05 RR=4,32 [1,58; 12,00]; p<0,05
Obrzęk w miejscu iniekcji 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=2,03 [0,75; 5,56]; p>0,05 RR=1,35 [0,35; 5,32]; p>0,05 Peto OR=0,14 [0,01; 2,19]; p>0,05
Stwardnienie w miejscu iniekcji 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=1,57 [0,78; 3,18]; p>0,05 RR=1,24 [0,55; 2,83]; p>0,05 RR=0,68 [0,21; 2,18]; p>0,05
Ból w miejscu iniekcji	RR=1,15 [0,90; 1,47]; p>0,05

## 16.8. Ocena badań w skali GRADE

1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=1,39 [0,93; 2,08]; p>0,05 RR=1,10 [0,67; 1,83]; p>0,05
Gorączka 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=1,14 [0,71; 1,83]; p>0,05 RR=0,80 [0,45; 1,39]; p>0,05 RR=1,69 [1,01; 2,87]; p<0,05
Wymioty 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=0,68 [0,32; 1,42]; p>0,05 RR=0,87 [0,31; 2,41]; p>0,05 RR=1,02 [0,24; 4,33]; p>0,05
Śięgunka 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=0,65 [0,30; 1,42]; p>0,05 RR=0,64 [0,22; 1,79]; p>0,05 RR=1,19 [0,43; 3,28]; p>0,05
Placz 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=1,12 [0,87; 1,43]; p>0,05 RR=1,02 [0,65; 1,58]; p>0,05 RR=0,91 [0,50; 1,65]; p>0,05
Drażliwość 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=1,03 [0,80; 1,65]; p>0,05 RR=0,95 [0,62; 1,46]; p>0,05 RR=0,96 [0,52; 1,76]; p>0,05
Ospałość 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=1,06 [0,62; 1,82]; p>0,05 RR=0,91 [0,39; 2,12]; p>0,05 RR=1,78 [0,57; 5,58]; p>0,05
Utrata apetytu 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=2,54 [1,06; 6,18]; p<0,05 RR=0,76 [0,28; 2,04]; p>0,05 RR=2,54 [0,58; 11,21]; p>0,05
Bezsennosc 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=0,65 [0,38; 1,11]; p<0,05 RR=1,02 [0,48; 2,14]; p>0,05 RR=1,16 [0,45; 3,00]; p>0,05

**Tabela 166. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę 11-PHiD-CV podawaną w schemacie 3+0 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych podawaną w schemacie 3+0.**

Badanie [8]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, pojedynczo zamaskowane, z grupami równoległymi, <i>superiority</i>	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: nie podano sposobu zamaskowania (pojedyncze zamaskowanie) i randomizacji.	
Komentarz: analizowana populacja dzieci do 6. miesiąca życia, analiza PP.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
<b>Immunogenność</b>	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,35 µg/mL	Anty-1 RB=21,00 [7,63; 96,34]; p<0,05 Anty-3 RB=11,66 [5,45; 32,67]; p<0,05 Anty-4 Peto OR=52,54 [24,36; 113,33]; p<0,05 Anty-5 RB=8,33 [4,17; 17,83]; p<0,05 Anty-6B Peto OR=37,12 [17,13; 80,42]; p<0,05 Anty-7F RB=25,49 [7,55; 92,43]; p<0,05 Anty-9V RB=12,75 [5,39; 32,36]; p<0,05 Anty-14 RB=9,54 [4,80; 23,71]; p<0,05 Anty-18C Peto OR=52,54 [24,36; 113,33]; p<0,05 Anty-19F RB=8,08 [4,31; 18,36]; p<0,05 Anty-23F RB=48,94 [9,29; 276,92]; p<0,05
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Ból w miejscu iniekcji 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=3,26 [1,36; 8,12]; p<0,05 RR=7,65 [2,11; 29,16]; p<0,05 RR=7,14 [1,95; 27,35]; p<0,05
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=0,83 [0,45; 1,53]; p>0,05 RR=1,49 [0,84; 2,70]; p>0,05 RR=1,82 [1,09; 3,12]; p<0,05
Obrzęk w miejscu iniekcji 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=2,72 [0,83; 9,09]; p>0,05 RR=2,29 [0,80; 6,71]; p>0,05 RR=1,63 [0,60; 4,49]; p>0,05
Ospałość 1. dawka 2. dawka	RR=1,53 [1,13; 2,13]; p<0,05 RR=1,20 [0,72; 2,02]; p>0,05 RR=1,87 [1,06; 3,39]; p<0,05



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

3. dawka	
Drażliwość	
1. dawka	RR=1,32 [1,01; 1,75]; p<0,05
2. dawka	RR=1,29 [0,93; 1,84]; p>0,05
3. dawka	RR=1,55 [1,06; 2,33]; p<0,05
Utrata apetytu	
1. dawka	RR=1,85 [1,01; 3,48]; p<0,05
2. dawka	RR=2,77 [1,32; 6,00]; p>0,05
3. dawka	RR=1,14 [0,67; 1,93]; p<0,05
Gorączka ≥38°C	
1. dawka	RR=2,48 [1,16; 5,44]; p<0,05
2. dawka	RR=2,85 [1,17; 7,22]; p<0,05
3. dawka	RR=1,82 [1,09; 3,12]; p<0,05

**Tabela 167. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę 11-PHiD-CV w schemacie 3+1 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w schemacie 3+1.**

Badanie [10]-[12]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, z grupami równoległymi, <i>superiority</i>	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: brak opisu zamaskowania badania, analiza <i>per protocol</i> , analiza <i>post hoc</i> (w odniesieniu do działania niepożądanego – występowanie gorączki ≥38°C).	
Komentarz: randomizacja komputerowa, analizowana populacja dzieci do około 27. miesiąca życia.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna / immunogenność	
Wystąpienie ostrego zapalenia ucha środkowego Analiza ITT Analiza PP	RR=0,48 [0,35; 0,66]; p<0,05 RR=0,48 [0,36; 0,65]; p<0,05
Ryzyko wystąpienia epizodu klinicznego związanego z zapaleniem ucha środkowego	RR=0,67 [0,59; 0,76]; p<0,05
Bakteryjne zapalenie ucha środkowego	RR=0,58 [0,49; 0,69]; p<0,05
Pneumokokowe zapalenie ucha środkowego	RR=0,49 [0,38; 0,62]; p<0,05
Występowanie po szczepieniu serotypów pneumokokowych zawartych w szczepionce	RR=0,32 [0,23; 0,46]; p<0,05
Serotypy pneumokokowe zawarte w szczepionce obecne w wydzielinie z nosogardzieli	RR=0,57 [0,28; 1,15]; p>0,12
Profil bezpieczeństwa	
Ciężkie działanie niepożądane	RR=0,96 [0,86; 1,08]; p>0,05
Gorączka ≥38,5°C	RR=0,66 [0,56; 0,78]; p<0,05
Ból w miejscu iniekcji	
1. dawka	RR=2,13 [1,87; 2,42]; p<0,05
2. dawka	RR=2,07 [1,80; 2,38]; p<0,05
3. dawka	RR=2,26 [1,92; 2,66]; p<0,05
4. dawka	RR=2,57 [2,24; 2,94]; p<0,05
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji	
1. dawka	RR=1,51 [1,35; 1,69]; p<0,05
2. dawka	RR=1,40 [1,27; 1,55]; p<0,05
3. dawka	RR=1,40 [1,27; 1,56]; p<0,05
4. dawka	RR=1,54 [1,39; 1,70]; p<0,05
Obrzęk w miejscu iniekcji	
1. dawka	RR=2,02 [1,74; 2,36]; p<0,05
2. dawka	RR=1,76 [1,53; 2,03]; p<0,05
3. dawka	RR=1,70 [1,48; 1,96]; p<0,05
4. dawka	RR=2,29 [1,96; 2,68]; p<0,05
Senność	
1. dawka	RR=1,24 [1,14; 1,34]; p<0,05
2. dawka	RR=1,37 [1,23; 1,51]; p<0,05
3. dawka	RR=1,34 [1,19; 1,52]; p<0,05
4. dawka	RR=1,46 [1,29; 1,67]; p<0,05
Drażliwość	
1. dawka	RR=1,33 [1,24; 1,43]; p<0,05
2. dawka	RR=1,29 [1,19; 1,39]; p<0,05
3. dawka	RR=1,27 [1,16; 1,40]; p<0,05
4. dawka	RR=1,52 [1,38; 1,68]; p<0,05
Utrata apetytu	
1. dawka	RR=1,34 [1,19; 1,52]; p<0,05
2. dawka	RR=1,38 [1,19; 1,60]; p<0,05
3. dawka	RR=1,22 [1,04; 1,43]; p<0,05
4. dawka	RR=1,24 [1,07; 1,43]; p<0,05

**Tabela 168. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PCV7 podawaną w schemacie 3+0 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych podawaną w schemacie 3+0.**

Badania [42]-[43], [44]-[45]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, z grupami równoległymi, otwarte [42]-[43], pojedynczo zamaskowane [44]-[45], nie podano jakiego typu	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodologii): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji [42]-[43], otwarte [42]-[43], pojedynczo zamaskowane [44]-[45], ale brak opisu zamaskowania, analiza PP, brak profilu bezpieczeństwa [44]-[45].	
Komentarz: analizowana populacja dzieci do 1,5. roku życia.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr $\pm$ SD lub parametr (%)
Immunogenność	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ Meta-analiza badań [42], [44]	Anty-4 Peto OR=74,89 [45,85; 122,31]; $p<0,0001$ Anty-6B RB=15,36 [7,07; 33,39]; $p<0,0001$ Anty-9V Peto OR=69,20 [42,29; 113,22]; $p<0,0001$ Anty-14 RB=2,49 [1,30; 4,78]; $p=0,006$ Anty-18C Peto OR=52,71 [32,47; 85,57]; $p<0,0001$ Anty-19F RB=4,30 [3,06; 6,05]; $p=0,04$ Anty-23F RB=10,23 [5,66; 18,48]; $p<0,0001$
Profil bezpieczeństwa	
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji ogółem [42]: 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=3,10 [1,43; 6,78]; $p<0,05$ RR=0,83 [0,44; 1,60]; $p>0,05$ RR=0,97 [0,36; 2,65]; $p>0,05$
Obrzęk w miejscu iniekcji (ogółem) [42]: 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=2,85 [1,14; 7,21]; $p<0,05$ RR=1,22 [0,54; 2,78]; $p>0,05$ RR=0,49 [0,15; 1,59]; $p>0,05$
Ból w miejscu iniekcji (ogółem) [42]: 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=2,97 [1,44; 6,19]; $p<0,05$ RR=3,47 [1,27; 9,61]; $p<0,05$ RR=1,28 [0,41; 4,04]; $p>0,05$
Ciężkie działanie niepożądane [42]	RR=2,38 [0,57; 10,04]; $p>0,05$

**Tabela 169. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PCV7 podawaną w schemacie 3+1 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych podawaną w schemacie 3+1.**

Badania [13]-[19], [20], [21], [22]-[31], [32]-[41]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, z grupami równoległymi, <i>superiority</i> [13]-[19], [22]-[31], [32]-[41], <i>non-inferiority</i> [20], [21], podwójnie zamaskowane [13]-[19], [22]-[31], [32]-[41], otwarte [20], [21].	Jakość wyników: <b>wysoka</b> [13]-[19], [22]-[31], [32]-[41] / <b>średnia</b> [20], [21]
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b> [13]-[19], [22]-[31], [32]-[41] / <b>średnia</b> [20], [21]	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: brak opisu metody randomizacji [13]-[19], [20], [21], brak opisu zamaskowania [13]-[19], [22]-[31], brak zamaskowania [20], [21], analiza ITT i PP.	
Komentarz: analizowana populacja dzieci do 2. lub 5. roku życia.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr $\pm$ SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna / immunogenność	
Wystąpienie inwazyjnej choroby pneumokokowej (analiza <i>intention-to-treat</i> ), meta-analiza badań [13]-[14], [23]	RR=0,18 [0,02; 1,49]; $p=0,11$
Wystąpienie inwazyjnej choroby pneumokokowej (analiza grupy z 4. szczepieniami), meta-analiza badań [13]-[14], [23]	RR=0,11 [0,01; 2,33]; $p=0,16$
Wystąpienie epizodu zapalenia ucha (analiza <i>per protocol</i> ), meta-analiza badań [16], [26], [32]	RR=0,92 [0,91; 0,93]; $p<0,0001$
Wystąpienie epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego (analiza <i>per protocol</i> ), meta-analiza badań [26], [32]	RR=0,95 [0,90; 0,99]; $p=0,03$
Wystąpienie epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego w okresie obserwacji do 4-5. roku życia (analiza <i>per protocol</i> ) [34]	RR=0,92 [0,84; 1,01]; $p>0,05$
Ostre zapalenie ucha środkowego spowodowane przez szczep obecny w szczepionce (analiza <i>per protocol</i> ) [32]	RR=0,43 [0,34; 0,53]; $p<0,05$
Zapalenie ucha z wysiękiem płynu z ucha środkowego - bez ostrej infekcji (analiza <i>per protocol</i> ) [33]	RR=1,00 [0,68; 1,46]; $p>0,05$
Wystąpienie pneumokokowego zapalenia ucha środkowego (analiza <i>intention-to-treat</i> ) [13]-[14]	RR=0,35 [0,14; 0,87]; $p<0,05$

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Wystąpienie pneumokokowego zapalenia ucha (analiza grupy z 4. szczepieniami) [13]-[14]	RR=0,34 [0,11; 0,98]; p<0,05
Wystąpienie pneumokokowego zapalenia płuc (analiza <i>intention-to-treat</i> ) [15]	RR=0,13 [0,02; 0,77]; p<0,05
Ryzyko braku serokonwersji - IgG serotyp 6B. [36]	RR=0,84 [0,69; 1,01]; p>0,05
Ryzyko braku serokonwersji - IgG serotyp 14. [36]	RR=0,88 [0,73; 1,04]; p>0,05
Ryzyko braku serokonwersji - IgG serotyp 19F. [36]	RR=0,91 [0,74; 1,08]; p>0,05
Ryzyko braku serokonwersji- IgG serotyp 23F. [36]	RR=0,97 [0,82; 1,14]; p>0,05
Ryzyko braku serokonwersji- IgA serotyp 6B. [36]	RR=0,30 [0,04; 1,99]; p>0,05
Ryzyko braku serokonwersji - IgA serotyp 14. [36]	RR=0,45 [0,06; 3,31]; p>0,05
Ryzyko braku serokonwersji - IgA serotyp 19F. [36]	RR=0,45 [0,06; 3,31]; p>0,05
Ryzyko braku serokonwersji- IgA serotyp 23F. [36]	RR=0,63 [0,28; 1,41]; p>0,05
Zapalenie ucha środkowego (analiza <i>per protocol</i> ) [35]	RR=1,01 [0,95; 1,07]; p>0,05
Ostre zapalenie ucha środkowego (analiza <i>per protocol</i> ) z wykryciem serotypów występujących w szczepionce [35]	RR=0,44 [0,35; 0,54]; p<0,05
Nosicielstwo serotypów występujących w szczepionce (analiza <i>per protocol</i> ) 12-23 miesiące od szczepienia [31]	RR=0,71 [0,38; 1,35]; p>0,05
Nosicielstwo serotypów występujących w szczepionce (analiza <i>per protocol</i> ) ≥24 miesiące od szczepienia [31]	RR=0,54 [0,34; 0,88]; p<0,05
Ryzyko nabycia serotypów występujących w szczepionce (analiza <i>per protocol</i> ) [30]	RR=0,54 [0,33; 0,88]; p<0,05
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Ciężkie działania niepożądane, meta-analiza badań [21], [32]	RR=1,89 [0,71; 5,03]; p=0,20
Ciężkie działania niepożądane [35]	RR=0,75 [0,19; 2,97]; p>0,05
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji, meta-analiza badań [13], [21]:	
1. dawka	RR=1,53 [1,43; 1,64]; p<0,001
2. dawka	RR=1,38 [1,07; 1,78]; p=0,01
3. dawka	RR=1,34 [1,02; 1,75]; p=0,03
4. dawka	RR=1,84 [1,03; 3,26]; p=0,04
Obrzęk w miejscu iniekcji, meta-analiza badań [13], [21]:	
1. dawka	RR=2,31 [2,14; 2,50]; p<0,001
2. dawka	RR=1,86 [1,10; 3,14]; p=0,02
3. dawka	RR=1,50 [1,40; 1,62]; p<0,001
4. dawka	RR=1,86 [0,87; 3,98]; p=0,12
Nadwrażliwość w miejscu iniekcji:	
1. dawka [13]	RR=1,00 [0,96; 1,04]; p>0,05
2. dawka [13]	RR=1,29 [1,23; 1,36]; p<0,05
3. dawka [13]	RR=1,20 [1,13; 1,26]; p<0,05
4. dawka [13]	RR=1,51 [1,43; 1,60]; p<0,05
4. dawka [20]	RR=0,94 [0,64; 1,37]; p>0,05
Gorączka ≥38°C, meta-analiza badań [13], [21]:	
1. dawka	RR=1,62 [1,47; 1,78]; p=0,001
2. dawka	RR=2,14 [1,93; 2,37]; p<0,001
3. dawka	RR=1,64 [1,46; 1,84]; p<0,001
4. dawka	RR=1,24 [1,07; 1,43]; p=0,004
Ból w miejscu iniekcji [21]:	
1. dawka	RR=1,46 [0,96; 2,21]; p>0,05
2. dawka	RR=1,42 [0,90; 2,25]; p>0,05
3. dawka	RR=1,52 [0,87; 2,67]; p>0,05
4. dawka	RR=1,69 [1,15; 2,52]; p<0,05
Ospałość [21]:	
1. dawka	RR=1,03 [0,81; 1,31]; p>0,05
2. dawka	RR=1,26 [0,95; 1,68]; p>0,05
3. dawka	RR=1,23 [0,88; 1,72]; p>0,05
4. dawka	RR=1,43 [1,04; 1,98]; p<0,05
Drażliwość [21]:	
1. dawka	RR=1,14 [0,85; 1,53]; p>0,05
2. dawka	RR=1,16 [0,86; 1,57]; p>0,05
3. dawka	RR=1,40 [0,98; 2,01]; p>0,05
4. dawka	RR=1,34 [0,97; 1,87]; p>0,05
Utrata apetytu [21]:	
1. dawka	RR=1,09 [0,74; 1,59]; p>0,05
2. dawka	RR=1,53 [1,03; 2,30]; p<0,05
3. dawka	RR=1,26 [0,73; 2,19]; p>0,05
4. dawka	RR=1,40 [0,96; 2,07]; p>0,05

**Tabela 170. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 podawaną w schemacie 3+1 ze szczepionką PCV7 podawaną w schemacie 2+1 w populacji ogólnej w profilaktyce zakażeń pneumokokowych.**

Badanie [46]-[48]

## 16.8. Ocena badań w skali GRADE

Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, z grupami równoległymi, otwarte, nie podano jakiego typu.	Jakość wyników: <b>średnia</b>
Jakość badania (ocena metodyki): <b>średnia</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: brak zamaskowania, analizy PP, brak danych dotyczących profilu bezpieczeństwa.	
Komentarz: analizowana populacja dzieci do 1,5. roku życia	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr $\pm$ SD lub parametr (%)
<b>Immunogenność</b>	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ po 3. dawce szczepionki dla schematu 3+1 i po 2. dawce szczepionki dla schematu 2+1	Anty-4 RB=1,02 [0,98; 1,07]; $p>0,05$ Anty-6B RB=1,47 [1,29; 1,70]; $p<0,05$ Anty-9V RB=1,04 [0,98; 1,10]; $p>0,05$ Anty-14 RB=1,04 [0,97; 1,12]; $p>0,05$ Anty-18C RB=1,03 [0,96; 1,10]; $p>0,05$ Anty-19F RB=1,02 [0,94; 1,10]; $p>0,05$ Anty-23F RB=1,26 [1,12; 1,43]; $p<0,05$
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $>1,0$ $\mu\text{g/mL}$ po 4. dawce szczepionki dla schematu 3+1 i po 3. dawce szczepionki dla schematu 2+1	Anty-4 RB=0,97 [0,90; 1,03]; $p>0,05$ Anty-6B RB=1,05 [0,98; 1,14]; $p>0,05$ Anty-9V RB=0,97 [0,91; 1,04]; $p>0,05$ Anty-14 RB=1,01 [0,97; 1,05]; $p>0,05$ Anty-18C RB=1,03 [0,95; 1,12]; $p>0,05$ Anty-19F RB=0,98 [0,91; 1,07]; $p>0,05$ Anty-23F RB=1,05 [0,99; 1,12]; $p>0,05$
Nosicielstwo pneumokoków - schemat 2+1 (szczepienia pierwotne w wieku 4 i 6 miesięcy), nosiciele vs nie-nosiciele	Anty-6B RB=0,43 [0,21; 0,77]; $p<0,05$ Anty-19F RB=0,48 [0,21; 0,80]; $p<0,05$ Anty-23F RB=0,71 [0,21; 1,23]; $p>0,05$
Nosicielstwo pneumokoków - schemat 3+1 (szczepienia pierwotne w wieku 2, 4 i 6 miesięcy), nosiciele vs nie-nosiciele	Anty-6B RB=0,42 [0,21; 0,69]; $p<0,05$ Anty-19F RB=0,57 [0,31; 0,81]; $p<0,05$ Anty-23F RB=0,70 [0,36; 0,97]; $p<0,05$
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Brak danych	-

**Tabela 171. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 w populacji ogólnej ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w grupie ryzyka (dzieci przedwcześnie urodzone, dzieci z małą masą urodzeniową).**

[17] Schinefield H., et al. 2002	
Rodzaj badania: randomizowane, podwójnie zamaskowane, wielośrodkowe, z grupami równoległymi, <i>superiority</i> .	Jakość wyników: <b>wysoka</b>
Jakość badania (ocena metodyki): <b>wysoka</b>	Ocena poziomu dowodów: <b>A</b>
Ograniczenia metodyki: brak opisu randomizacji i zamaskowania, brak charakterystyki populacji i informacji o osobach utraconych z badania i obserwacji, analiza ITT i PP	
Komentarz: analizowana populacja dzieci urodzone przed czasem lub małą masą urodzeniową.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr $\pm$ SD lub parametr (%)
<b>Skuteczność kliniczna / immunogenność</b>	
Inwazyjna choroba pneumokokowa (analiza <i>intention-to-treat</i> ) - populacja dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500g, schemat 3+1	RR=0,14 [0,03; 0,67]; $p<0,05$
Inwazyjna choroba pneumokokowa (analiza <i>intention-to-treat</i> ) - populacja dzieci urodzonych przed 38. tygodniem ciąży, schemat 3+1	RR=0,14 [0,04; 0,50]; $p<0,05$
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 1,5$ $\mu\text{g/mL}$ - populacja dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500g, schemat 3+0	Anty-4 RB=0,94 [0,55; 1,01]; $p>0,05$ Anty-6B RB=0,84 [0,44; 0,99]; $p<0,05$ Anty-9V RB=0,94 [0,54; 1,002]; $p>0,05$ Anty-14 RB=0,94 [0,54; 1,002]; $p>0,05$ Anty-18C RB=0,96 [0,55; 1,03]; $p>0,05$ Anty-19F RB=0,96 [0,55; 1,03]; $p>0,05$ Anty-23F RB=0,97 [0,56; 1,05]; $p>0,05$
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 1,5$ $\mu\text{g/mL}$ - populacja dzieci urodzonych przed 38. tygodniem ciąży, schemat 3+0	Anty-4 RB=0,96 [0,78; 1,01]; $p>0,05$ Anty-6B RB=0,97 [0,78; 1,02]; $p>0,05$ Anty-9V RB=0,94 [0,78; 1,001]; $p>0,05$ Anty-14 RB=0,94 [0,78; 1,001]; $p>0,05$ Anty-18C RB=0,97 [0,79; 1,03]; $p>0,05$ Anty-19F RB=0,97 [0,79; 1,03]; $p>0,05$ Anty-23F RB=1,03 [0,85; 1,09]; $p>0,05$
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Profil bezpieczeństwa - populacja dzieci urodzonych przed 38. tygodniem ciąży (grupa badana (PHiD-CV) vs grupa kontrolna (inna szczepionka)), schemat 3+1	Gorączka $>39^{\circ}\text{C}$ RR=1,43 [0,87; 2,36]; $p>0,05$ Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ RR=1,24 [1,11; 1,39]; $p<0,05$ Zaczerwienienie w miejscu iniekcji RR=1,02 [0,84; 1,24]; $p>0,05$ Obrzęk w miejscu iniekcji RR=1,55 [1,24; 1,93]; $p<0,05$ Tkliwość w miejscu iniekcji RR=1,30 [1,14; 1,48]; $p<0,05$
Profil bezpieczeństwa - populacja dzieci urodzonych przed 38. tygodniem ciąży vs populacja dzieci urodzonych o czasie, schemat 3+0	Gorączka $>39^{\circ}\text{C}$ RR=0,81 [0,57; 1,13]; $p>0,05$ Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ RR=0,99 [0,91; 1,07]; $p>0,05$

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

	Zaczerwienienie w miejscu iniekcji RR=0,93 [0,81; 1,08]; p>0,05 Obrzęk w miejscu iniekcji RR=1,05 [0,90; 1,21]; p>0,05 Tkliwość w miejscu iniekcji RR=1,09 [0,99; 1,19]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa - populacja dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500g (grupa badana (PHiD-CV) vs grupa kontrolna (inna szczepionka)), schemat 3+1	Gorączka >39°C RR=2,31 [0,85; 6,25]; p>0,05 Gorączka ≥38°C RR=1,17 [0,97; 1,40]; p>0,05 Zaczerwienienie w miejscu iniekcji RR=0,79 [0,57; 1,40]; p>0,05 Obrzęk w miejscu iniekcji RR=1,38 [0,96; 1,97]; p>0,05 Tkliwość w miejscu iniekcji RR=1,20 [0,97; 1,49]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa - populacja dzieci z masą urodzeniową poniżej 2 500g vs populacja dzieci o prawidłowej masie urodzeniowej, schemat 3+0	Gorączka >39°C RR=0,67 [0,38; 1,18]; p>0,05 Gorączka ≥38°C RR=0,92 [0,81; 1,04]; p>0,05 Zaczerwienienie w miejscu iniekcji RR=0,74 [0,58; 0,94]; p<0,05 Obrzęk w miejscu iniekcji RR=0,93 [0,74; 1,17]; p>0,05 Tkliwość w miejscu iniekcji RR=0,99 [0,85; 1,14]; p>0,05

**Tabela 172. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 w populacji ogólnej ze szczepionką PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży).**

[49] Ruggenberg J., et al. 2007	
Rodzaj badania: bez randomizacji, otwarte, wielośrodkowe, nie podano jakiego typu	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodyki): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji i zamaskowania, mała liczebność grup, analiza PP, brak profilu bezpieczeństwa.	
Komentarz: dzieci urodzone przed czasem.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
<b>Immunogenność</b>	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,2 µg/mL - populacja dzieci urodzonych przed 37. tygodniem ciąży vs populacja dzieci urodzonych o czasie	Anty-4 RB=0,87 [0,76; 0,95]; p<0,05 Anty-6B RB=0,51 [0,36; 0,70]; p<0,05 Anty-9V RB=0,92 [0,82; 0,996]; p<0,05 Anty-14 RB=0,96 [0,86; 1,06]; p>0,05 Anty-18C RB=0,96 [0,87; 1,04]; p>0,05 Anty-19F RB=0,98 [0,90; 1,06]; p>0,05 Anty-23F RB=0,88 [0,75; 1,02]; p>0,05
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Brak danych	-

**Tabela 173. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 w populacji ogólnej ze szczepionką PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży).**

[50] Esposito S., et al. 2005	
Rodzaj badania: bez randomizacji, otwarte, jednośrodkowe, nie podano jakiego typu	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodyki): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji i zamaskowania, mała liczebność grup, analiza PP.	
Komentarz: dzieci urodzone przed czasem.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
<b>Immunogenność</b>	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,35 µg/mL - populacja dzieci urodzonych przed 37. tygodniem ciąży vs populacja dzieci urodzonych o czasie, schemat 2+0	Anty-4 RB=0,98 [0,90; 1,08]; p>0,05 Anty-6B RB=0,84 [0,65; 1,06]; p>0,05 Anty-9V RB=0,95 [0,83; 1,08]; p>0,05 Anty-14 RB=0,95 [0,83; 1,08]; p>0,05 Anty-18C RB=1,13 [1,001; 1,32]; p>0,05 Anty-19F RB=1,02 [0,91; 1,17]; p>0,05 Anty-23F RB=0,82 [0,64; 1,03]; p>0,05
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,35 µg/mL - populacja dzieci urodzonych przed 37. tygodniem ciąży vs populacja dzieci urodzonych o czasie, schemat 2+1	Anty-4 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-6B RB=1,02 [0,92; 1,12]; p>0,05 Anty-9V RB=1,02 [0,92; 1,12]; p>0,05 Anty-14 RB=1,02 [0,92; 1,12]; p>0,05 Anty-18C RB=0,98 [0,90; 1,08]; p>0,05 Anty-19F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-23F RB=1,02 [0,92; 1,12]; p>0,05
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Gorączka ≥39°C 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=1,00 [0,06; 17,14]; p>0,05 Peto OR=7,00 [0,37; 131,81]; p>0,05 RR=0,50 [0,07; 3,70]; p>0,05

## 16.8. Ocena badań w skali GRADE

Drażliwość 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=1,75 [0,84; 3,75]; p>0,05 RR=1,78 [0,90; 3,78]; p>0,05 Peto OR=0,33 [0,01; 7,98]; p>0,05
Ospalność 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=1,22 [0,57; 2,64]; p>0,05 RR=2,00 [0,45; 9,05]; p>0,05 RR=1,00 [0,06; 17,14]; p>0,05
Niespokojny sen 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=3,50 [0,88; 14,37]; p>0,05 RR=3,50 [0,88; 14,37]; p>0,05 Peto OR=3,00 [0,13; 71,78]; p>0,05
Biegunka 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=1,00 [0,18; 5,50]; p>0,05 RR=1,00 [0,11; 9,41]; p>0,05 Peto OR=3,00 [0,13; 71,78]; p>0,05
Wymioty 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=0,50 [0,07; 3,70]; p>0,05 Peto OR=7,00 [0,37; 131,81]; p>0,05 RR=1,00 [0,06; 17,14]; p>0,05
Utrata apetytu 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=1,00 [0,33; 3,05]; p>0,05 RR=2,00 [0,27; 15,00]; p>0,05 RR=1,00 [0,06; 17,14]; p>0,05
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji: 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=2,00 [0,45; 9,05]; p>0,05 RR=1,50 [0,48; 4,70]; p>0,05 Peto OR=0,13 [0,00; 1,23]; p>0,05
Obrzęk w miejscu iniekcji: 1. dawka 2. dawka 3. dawka	RR=1,00 [0,11; 9,41]; p>0,05 Peto OR=3,00 [0,13; 71,78]; p>0,05 RR=1,00 [0,06; 17,14]; p>0,05

**Tabela 174. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 ze szczepionką PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci urodzone przed 37. tygodniem ciąży).**

[51] Szynszewska E. et al. 2011	
Rodzaj badania: randomizowane, otwarte, jednośrodkowe, nie podano jakiego typu	Jakość wyników: średnia
Jakość badania (ocena metodyki): średnia	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak opisu randomizacji i brak zamaskowania, mała liczebność grup, analiza ITT i PP.	
Komentarz: dzieci urodzone przed czasem.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr $\pm$ SD lub parametr (%)
Immunogenność	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ - populacja dzieci urodzonych przed 30. tygodniem ciąży vs populacja dzieci urodzonych w 30.-34. tygodniu ciąży, schemat 3+0	Wszystkie przeciwciała RB=0,99 [0,75; 1,28]; p>0,05 Anty-6B RB=1,11 [0,78; 1,58]; p>0,05
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ - populacja dzieci urodzonych przed 30. tygodniem ciąży vs populacja dzieci urodzonych w 30.-34. tygodniu ciąży, schemat 3+1	Anty-4 RB=1,10 [0,87; 1,38]; p>0,05 Anty-6B RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-9V RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-14 RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-18C RB=1,05 [0,83; 1,26]; p>0,05 Anty-19F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-23F RB=11,00 [infinity; 0]; p>0,05
Profil bezpieczeństwa	
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji 1-3 dawki 4. dawka	RR=0,37 [0,12; 1,05]; p>0,05 Peto OR=9,20 [0,90; 94,21]; p>0,05
Obrzęk/stwardnienie w miejscu iniekcji 1-3 dawki 4. dawka	RR=0,79 [0,30; 1,99]; p>0,05 Peto OR=9,78 [1,27; 75,43]; p<0,05
Gorączka <39°C 1-3 dawki 4. dawka	RR=0,55 [0,27; 1,02]; p>0,05 RR=2,21 [0,31; 16,18]; p>0,05
Gorączka $\geq 39^\circ\text{C}$ 1-3 dawki 4. dawka	Peto OR=8,68 [0,52; 144,35]; p>0,05 RR=1,11 [0,12; 10,15]; p>0,05
Niepokój, płaczliwość, drażliwość 1-3 dawki 4. dawka	RR=0,10 [0,20; 0,51]; p<0,05 Peto OR=8,68 [0,52; 144,35]; p>0,05
Ospalność 1-3 dawki	RR=0,74 [0,16; 3,35]; p>0,05 RR=1,10 [0,07; 18,66]; p>0,05

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

4. dawka	
Wymioty 1-3 dawki 4. dawka	Peto OR=8,21 [0,16; 415,76]; p>0,05 RR=1,10 [0,07; 18,66]; p>0,05
Bezdech 1-3 dawki 4. dawka	Peto OR=8,21 [0,16; 415,76]; p>0,05 RR=1,10 [0,07; 18,66]; p>0,05
Utrata apetytu 1-3 dawki 4. dawka	RR=0,74 [0,16; 3,35]; p>0,05 RR=1,10 [0,07; 18,66]; p>0,05

**Tabela 175. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci po przebyłym ostrym zapaleniu ucha środkowego).**

[52] Gisselsson-Solen M. et al. 2011	
Rodzaj badania: randomizowane, pojedynczo zamaskowane, jednoosobkowe, <i>superiority</i>	Jakość wyników: <i>średnia</i>
Jakość badania (ocena metodyki): <i>średnia</i>	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: pojedyncze zamaskowanie, mała liczebność grup, analiza PP.	
Komentarz: dzieci po przebyłym ostrym zapaleniu ucha środkowego.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
<b>Skuteczność kliniczna</b>	
Ostre zapalenie ucha środkowego (analiza <i>per protocol</i> ) - 0-4 tygodnie po 1. dawce szczepionki	RR=1,01 [0,72; 1,40]; p>0,05
Ostre zapalenie ucha środkowego (analiza <i>per protocol</i> ) - ponad 4 tygodnie po 1. dawce szczepionki	RR=1,32 [0,94; 1,85]; p>0,05 (p=0,03 w z publikacji referencyjnej [52])
Konieczność założenia drenu (analiza <i>per protocol</i> )	RR=0,49 [0,26; 0,90]; p<0,05 (p=0,02 w z publikacji referencyjnej [52])
Konieczność odbycia wizyty u lekarza (analiza <i>per protocol</i> )	RR=1,56 [1,08; 2,23]; p<0,05 (p=0,02 w z publikacji referencyjnej [52])
Nawracające, ostre zapalenie ucha środkowego (analiza <i>per protocol</i> )	RR=0,83 [0,53; 1,26]; p>0,05 (p=0,29 w z publikacji referencyjnej [52])
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Brak danych	-

**Tabela 176. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 z brakiem szczepienia, w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci z wszczepionym implantem ślimakowym).**

[53] Miguel-Martinez I., et al. 2008	
Rodzaj badania: obserwacyjne, otwarte, wieloosobkowe, z grupami równoległymi, <i>superiority</i> .	Jakość wyników: <i>niska</i>
Jakość badania (ocena metodyki): <i>niska</i>	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji i zamaskowania, analiza ITT, mała liczebność grup.	
Komentarz: analizowana populacja dzieci do 5. roku życia z wszczepionym implantem ślimakowym.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
<b>Immunogenność</b>	
Ryzyko wykrycia w nosogardzieli serotypów pneumokokowych	RR=0,44 [0,18; 1,04]; p=0,06
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Brak danych	-

**Tabela 177. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 w populacji ogólnej ze szczepionką PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci zakażone wirusem HIV).**

[54] Thanee C. et al. 2011	
Rodzaj badania: bez randomizacji, otwarte, wieloosobkowe, z grupami równoległymi, nie podano jakiego typu.	Jakość wyników: <i>niska</i>

## 16.8. Ocena badań w skali GRADE

Jakość badania (ocena metodyki): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji i zamaskowania, analiza ITT, mała liczebność grup.	
Komentarz: analizowana populacja dzieci zakażonych wirusem HIV.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
<b>Immunogenność</b>	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,35 µg/mL - populacja dzieci zakażonych wirusem HIV vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV	Anty-4 RB=0,98 [0,92; 1,14]; p>0,05 Anty-6B RB=1,02 [0,85; 1,30]; p>0,05 Anty-9V RB=0,95 [0,84; 1,11]; p>0,05 Anty-14 RB=1,02 [0,94; 1,18]; p>0,05 Anty-18C RB=1,02 [0,94; 1,18]; p>0,05 Anty-19F RB=0,98 [0,92; 1,14]; p>0,05 Anty-23F RB=1,00 [0,86; 1,22]; p>0,05
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Miejscowe działania niepożądane 1. dawka 2. dawka	RR=0,75 [0,49; 1,18]; p>0,05 RR=1,17 [0,50; 4,15]; p>0,05
Gorączka 1. dawka 2. dawka	RR=0,51 [0,05; 4,80]; p>0,05 RR=0,10 [0,01; 0,95]; p<0,05
Ogólne działania niepożądane 1. dawka 2. dawka	RR=1,13 [0,61; 2,21]; p>0,05 RR=0,48 [0,28; 1,14]; p>0,05

**Tabela 178. Ocena jakości danych z badania, w którym porównywano szczepionkę PCV7 w populacji ogólnej ze szczepionką PCV7 w profilaktyce zakażeń pneumokokowych w subpopulacji dzieci z grupy ryzyka (dzieci zakażone wirusem HIV).**

[55] Madhi S.A. et al. 2010	
Rodzaj badania: bez randomizacji, otwarte, wielośrodkowe, z grupami równoległymi, nie podano jakiego typu.	Jakość wyników: niska
Jakość badania (ocena metodyki): niska	Ocena poziomu dowodów: B
Ograniczenia metodyki: brak randomizacji i zamaskowania, analiza PPA, mała liczebność grup.	
Komentarz: analizowana populacja dzieci zakażonych wirusem HIV.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
<b>Immunogenność</b>	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,35 µg/mL - populacja dzieci zakażonych wirusem HIV i leczonych przeciwwirusowo vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV	Anty-4, RB=1,01 [0,98; 1,06]; p>0,05 Anty-6B, RB=1,12 [1,03; 1,25]; p<0,05 Anty-9V, RB=1,00 [0,97; 1,04]; p>0,05 Anty-14, RB=1,01 [0,98; 1,06]; p>0,05 Anty-18C, RB=1,00 [0,98; 1,04]; p>0,05 Anty-19F, RB=1,01 [0,98; 1,05]; p>0,05 Anty-23F, RB=1,02 [0,97; 1,09]; p>0,05
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,35 µg/mL - populacja dzieci zakażonych wirusem HIV i nieleczonych przeciwwirusowo vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV	Anty-4, RB=0,99 [0,92; 1,04]; p>0,05 Anty-6B, RB=1,07 [0,94; 1,21]; p>0,05 Anty-9V, RB=0,96 [0,88; 1,004]; p>0,05 Anty-14, RB=0,99 [0,92; 1,04]; p>0,05 Anty-18C, RB=0,94 [0,86; 0,99]; p<0,05 Anty-19F, RB=0,98 [0,92; 1,03]; p>0,05 Anty-23F, RB=1,00 [0,92; 1,07]; p>0,05
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,35 µg/mL - populacja dzieci zakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone wirusem HIV, vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV	Anty-4, RB=1,02 [0,98; 1,06]; p>0,05 Anty-6B, RB=1,12 [1,02; 1,25]; p<0,05 Anty-9V, RB=1,00 [0,96; 1,04]; p>0,05 Anty-14, RB=1,00 [0,96; 1,05]; p>0,05 Anty-18C, RB=1,01 [0,97; 1,05]; p>0,05 Anty-19F, RB=1,00 [0,96; 1,04]; p>0,05 Anty-23F, RB=1,05 [1,001; 1,12]; p<0,05
Aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie ≥8 - populacja dzieci zakażonych wirusem HIV i leczonych przeciwwirusowo vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV	Opsono-9V, RB=1,00 [0,97; 1,04]; p>0,05 Opsono-19F, RB=0,99 [0,96; 1,03]; p>0,05 Opsono-23F, RB=0,98 [0,93; 1,04]; p>0,05
Aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie ≥8 - populacja dzieci zakażonych wirusem HIV i nieleczonych przeciwwirusowo vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV	Opsono-9V, RB=0,88 [0,80; 0,94]; p<0,05 Opsono-19F, RB=0,89 [0,80; 0,95]; p<0,05 Opsono-23F, RB=0,92 [0,82; 0,99]; p<0,05
Aktywność opsonofagocytna przeciwciał w mianie ≥8 - populacja dzieci zakażonych wirusem HIV, których matki są zakażone wirusem HIV, vs populacja dzieci niezakażonych wirusem HIV	Opsono-9V, RB=0,98 [0,94; 1,03]; p>0,05 Opsono-19F, RB=0,97 [0,91; 1,01]; p>0,05 Opsono-23F, RB=1,02 [0,97; 1,08]; p>0,05
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Nie oceniano profilu bezpieczeństwa	



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**Tabela 179. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PHiD-CV podawaną w schemacie 3+0 ze szczepionką PCV7 podawaną w schemacie 3+0/ 3+1.**

Badania [56]-[62], [63]-[65], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93]	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, z grupami równoległymi, otwarte [66]-[74], <i>non-inferiority</i> [56]-[62], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93], nie podano jakiego typu badanie [63]-[65], podwójnie zamaskowane [56]-[62], [75]-[80], pojedynczo zamaskowane [63]-[65], [81]-[86], [87]-[93]	Jakość wyników: <b>wysoka</b> [56]-[62], [75]-[80] / <b>średnia</b> [66]-[74], [63]-[65], [81]-[86], [87]-[93]
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b> [56]-[62], [75]-[80] / <b>średnia</b> [66]-[74], [63]-[65], [81]-[86], [87]-[93]	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu randomizacji, brak zamaskowania [66]-[74], brak podwójnego zamaskowania [63]-[65], [81]-[86], [87]-[93], analiza PP.	
Komentarz: analizowana populacja dzieci do 6. miesiąca życia.	
Immunogenność	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,2 µg/mL (3 dawki) Meta-analiza badań [56], [57], [61]; [63], [64]; [66], [67], [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93]	Anty-1 RB=27,92 [20,03; 38,90]; p<0,0001 Anty-4 RB=0,99 [0,97; 998]; p=0,02 Anty-5 Peto OR=100,53 [84,87; 119,08]; p<0,0001 Anty-6B RB=0,90 [0,86; 0,96]; p=0,0005 Anty-7F RB=21,78 [16,34; 29,03]; p<0,0001 Anty-9V RB=1,00 [0,98; 1,01]; p=0,37 Anty-14 RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,81 Anty-18C RB=0,99 [0,97; 1,01]; p=0,34 Anty-19F RB=0,98 [0,96; 0,998]; p=0,03 Anty-23F RB=0,91 [0,85; 0,97]; p=0,01
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,2 µg/mL (4 dawki) Meta-analiza badań [59], [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93]	Anty-1 RB=18,95 [10,78; 33,32]; p<0,0001 Anty-4 RB=1,00 [0,995; 1,01]; p=0,84 Anty-5 RB=12,54 [3,13; 50,22]; p=0,0004 Anty-6B RB=0,98 [0,97; 1,001]; p=0,06 Anty-7F RB=18,32 [8,70; 38,56]; p<0,0001 Anty-9V RB=1,00 [0,997; 1,003]; p=0,77 Anty-14 RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,87 Anty-18C RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,86 Anty-19F RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,49 Anty-23F RB=1,00 [0,98; 1,01]; p=0,90
Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥8 (3 dawki), Meta-analiza badań [56], [57], [61]; [63], [64]; [66], [67], [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93]	Opsono-1 Peto OR=13,42 [10,60; 17,00]; p<0,0001 Opsono-4 RB=0,99 [0,97; 1,002]; p=0,09 Opsono-5 Peto OR=44,55 [35,47; 55,95]; p<0,0001 Opsono-6B RB=0,93 [0,89; 0,97]; p=0,0007 Opsono-7F RB=4,27 [2,09; 8,71]; p<0,0001 Opsono-9V RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,43 Opsono-14 RB=1,00 [0,99; 1,02]; p=0,59 Opsono-18C RB=0,94 [0,90; 0,98]; p=0,004 Opsono-19F RB=1,03 [0,99; 1,09]; p=0,17 Opsono-23F RB=0,94 [0,92; 0,96]; p<0,0001
Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥8 (4 dawki), Meta-analiza badań [59], [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93]	Opsono-1 RB=13,86 [9,77; 19,66]; p<0,0001 Opsono-4 RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,54 Opsono-5 Peto OR=71,44 [55,46; 92,02]; p<0,0001 Opsono-6B RB=0,97 [0,95; 0,99]; p=0,02 Opsono-7F RB=1,79 [1,14; 2,81]; p<0,0001 Opsono-9V RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,57 Opsono-14 RB=1,00 [0,996; 1,01]; p=0,32 Opsono-18C RB=1,00 [0,98; 1,02]; p=0,93 Opsono-19F RB=1,03 [1,01; 1,06]; p=0,02 Opsono-23F RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,73
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,2 µg/mL (3 dawki), meta-analiza badań [61]; [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93]	Anty-6A RB=0,87 [0,73; 1,04]; p=0,12 Anty-19A RB=1,59 [0,94; 2,69]; p=0,08
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał ≥0,2 µg/mL (4 dawki), Meta-analiza badań [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93]	Anty-6A RB=0,90 [0,87; 0,94]; p<0,0001 Anty-19A RB=1,29 [1,14; 1,45]; p<0,0001
Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥8 (3 dawki), meta-analiza badań [61]; [74]; [75], [76]; [81], [83]; [87], [93]	Opsono-6A RB=0,87 [0,81; 0,94]; p=0,0002 Opsono-19A Peto OR=3,58 [2,64; 4,86]; p<0,0001
Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie ≥8 (4 dawki), meta-analiza badań [61]; [71], [74]; [77]; [81]; [90], [93]	Opsono-6A RB=0,90 [0,86; 0,93]; p<0,0001 Opsono-19A RB=1,84 [1,55; 2,17]; p<0,0001
Profil bezpieczeństwa	
86l w miejscu iniekcji (3 dawki) meta-analiza badań [57]; [64]; [67], [94]; [75]; [81]; [87]	1. dawka RR=1,16 [1,07; 1,25]; p=0,0002 2. dawka RR=1,05 [0,96; 1,15]; p=0,27 3. dawka RR=1,04 [0,94; 1,15]; p=0,43
86l w miejscu iniekcji (4 dawki) meta-analiza badań [59]; [71]; [77]; [81]; [90]; [94]	4. dawka RR=1,13 [1,05; 1,22]; p=0,001

## 16.8. Ocena badań w skali GRADE

Zaczerwienienie w miejscu iniekcji (3 dawki) meta-analiza badań [57]; [64]; [67]; [94]; [75]; [81]; [87]	1. dawka RR=1,02 [0,95; 1,10]; p=0,54 2. dawka RR=1,01 [0,91; 1,12]; p=0,89 3. dawka RR=1,00 [0,93; 1,07]; p=0,99
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji (4 dawki) meta-analiza badań [59]; [71]; [77]; [81]; [90]; [94]	4. dawka RR=0,94 [0,84; 1,06]; p=0,32
Obrzęk w miejscu iniekcji (3 dawki) meta-analiza badań [57]; [64]; [67]; [94]; [75]; [81]; [87]	1. dawka RR=1,09 [0,96; 1,24]; p=0,17 2. dawka RR=1,06 [0,98; 1,16]; p=0,15 3. dawka RR=1,06 [0,97; 1,16]; p=0,17
Obrzęk w miejscu iniekcji (4 dawki) meta-analiza badań [59]; [71]; [77]; [81]; [90]; [94]	4. dawka RR=1,01 [0,92; 1,10]; p=0,91
Ospałość (3 dawki); meta-analiza badań [57]; [64]; [67]; [94]; [75]; [81]; [87]	1. dawka RR=1,11 [1,01; 1,21]; p=0,02 2. dawka RR=1,05 [0,97; 1,13]; p=0,21 3. dawka RR=1,00 [0,92; 1,10]; p=0,94
Ospałość (4 dawki); meta-analiza badań [59]; [71]; [77]; [81]; [90]; [94]	4. dawka RR=1,01 [0,84; 1,21]; p=0,92
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (3 dawki); meta-analiza badań [57]; [64]; [67]; [94]; [75]; [81]; [87]	1. dawka RR=1,29 [1,17; 1,43]; p<0,0001 2. dawka RR=0,97 [0,89; 1,07]; p=0,59 3. dawka RR=0,95 [0,80; 1,14]; p=0,61
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (4 dawki); meta-analiza badań [59]; [71]; [77]; [81]; [90]; [94]	4. dawka RR=0,99 [0,89; 1,10]; p=0,87
Drażliwość (3 dawki); meta-analiza badań [57]; [64]; [67]; [94]; [75]; [81]; [87]	1. dawka RR=1,07 [1,02; 1,13]; p=0,005 2. dawka RR=1,05 [0,99; 1,10]; p=0,12 3. dawka RR=1,04 [0,93; 1,15]; p=0,52
Drażliwość (4 dawki); meta-analiza badań [59]; [71]; [77]; [81]; [90]; [94]	4. dawka RR=1,07 [1,00; 1,15]; p=0,0501
Utrata apetytu (3 dawki); meta-analiza badań [57]; [64]; [67]; [94]; [75]; [81]; [87]	1. dawka RR=1,14 [1,03; 1,25]; p=0,008 2. dawka RR=1,00 [0,90; 1,12]; p=0,98 3. dawka RR=0,98 [0,75; 1,27]; p=0,87
Utrata apetytu (4 dawki); meta-analiza badań [59]; [71]; [77]; [81]; [90]; [94]	4. dawka RR=0,96 [0,80; 1,16]; p=0,70
Ciężkie działania niepożądane (3 dawki); meta-analiza badań [57]; [64]; [67]; [75]; [81]; [87]	3 dawki RR=1,24 [0,93; 1,66]; p=0,14
Ciężkie działania niepożądane (4 dawki); meta-analiza badań [59]; [71]; [77]; [90]	4. dawka RR=0,96 [0,45; 2,08]; p=0,92

**Tabela 180. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PCV13 podawaną w schemacie 3+0 / 3+1 ze szczepionką PCV7 podawaną w schemacie 3+0 / 3+1.**

Badania [97]-[99], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, z grupami równoległymi, otwarte [97]-[99] <i>non-inferiority</i> - [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [121]-[123], [124]-[126], nie podano jakiego typu badania [118]-[120] i [137], [128]-[129], [130]-[132] podwójnie zamaskowane [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132]	Jakość wyników: <b>wysoka</b> [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132] / <b>średnia</b> [97]-[99]
Jakość badania (ocena metodologii): <b>wysoka</b> [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132] / <b>średnia</b> [97]-[99]	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu randomizacji i zamaskowania, analizy ITT i PP.	
Komentarz: analizowana populacja dzieci do 12. miesiąca życia.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr $\pm$ SD lub parametr (%)
<b>Immunogenność</b>	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (3 dawki) Meta-analiza badań [97], [99]; [100], [104]; [105], [106], [108]; [113]; [122], [123]; [124], [126]; [127], [129]; [120], [137]	Anty-1 RB=39,97 [8,66; 184,48]; p<0,0001 Anty-4 RB=0,99 [0,98; 1,004]; p=0,19 Anty-5 RB=2,46 [2,00; 3,02]; p<0,0001 Anty-6B RB=0,97 [0,93; 1,01]; p=0,18 Anty-7F RB=28,68 [21,40; 38,43]; p<0,0001 Anty-9V RB=0,98 [0,96; 1,004]; p=0,12 Anty-14 RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,90 Anty-18C RB=0,99 [0,98; 1,003]; p=0,14 Anty-19F RB=1,00 [0,98; 1,01]; p=0,54 Anty-23F RB=0,98 [0,96; 1,01]; p=0,19
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (3 dawki) Meta-analiza badań [97], [99]; [100], [104]; [105], [106], [108]; [113], [115]; [122], [123]; [124], [126]; [127], [129]; [120]	Anty-6A RB=2,08 [1,60; 2,70], p<0,0001 Anty-19A RB=1,08 [0,99; 1,17], p=0,07
Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie $\geq 8$ (3 dawki) Meta-analiza badań [99]; [104]; [106], [108]	Opsono-1 RB=13,64 [8,35; 22,28]; p<0,0001 Opsono-4 RB=0,99 [0,97; 1,01]; p=0,43 Opsono-5 RB=24,97 [12,91; 48,28]; p<0,0001

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

	Opsono-6B RB=0,98 [0,95; 1,01]; p=0,25 Opsono-7F RB=1,46 [1,12; 1,90]; p=0,005 Opsono-9V RB=1,00 [0,99; 1,02]; p=0,63 Opsono-14 RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,99 Opsono-18C RB=1,01 [0,98; 1,04]; p=0,49 Opsono-19F RB=1,01 [0,95; 1,06]; p=0,82 Opsono-23F RB=0,99 [0,96; 1,03]; p=0,65
Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie $\geq 8$ (3 dawki) Meta-analiza badań [99]; [104]; [106]; [108]	Opsono-6A RB=1,42 [1,17; 1,71]; p=0,0004 Opsono-19A RB=5,71 [4,20; 7,77]; p<0,00001
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (4 dawki) Meta-analiza badań [99]; [115]; [122]; [123]; [126]; [129]; [137]	Anty-1 RB=32,22 [20,68; 50,21]; p<0,0001 Anty-4 RB=1,00 [0,99; 1,005]; p=0,49 Anty-5 RB=1,25 [1,10; 1,42]; p=0,0007 Anty-6B RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,79 Anty-7F RB=11,35 [5,60; 23,03]; p<0,0001 Anty-9V RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,70 Anty-14 RB=1,00 [0,99; 1,02]; p=0,12 Anty-18C RB=1,00 [0,98; 1,01]; p=0,51 Anty-19F RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,59 Anty-23F RB=1,00 [0,99; 1,01]; p=0,50
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (4 dawki) Meta-analiza badań [99]; [115]; [122]; [123]; [126]; [129]	Anty-6A RB=1,05 [0,97; 1,15]; p=0,24 Anty-19A RB=1,00 [0,99; 1,02]; p=0,41
Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie $\geq 8$ (4 dawki) [106]-[108]	Opsono-1 RB=8,27 [4,90; 14,53]; p<0,05 Opsono-4 RB=1,00 [0,95; 1,05]; p>0,05 Opsono-5 RB=18,99 [8,51; 44,07]; p<0,05 Opsono-6B RB=0,99 [0,95; 1,04]; p>0,05 Opsono-7F RB=1,24 [1,14; 1,40]; p<0,05 Opsono-9V RB=0,99 [0,94; 1,04]; p>0,05 Opsono-14 RB=1,00 [0,96; 1,04]; p>0,05 Opsono-18C RB=0,99 [0,94; 1,04]; p>0,05 Opsono-19F RB=1,02 [0,95; 1,10]; p>0,05 Opsono-23F RB=0,99 [0,94; 1,04]; p>0,05
Aktywność opsonofagocytarna przeciwciał w mianie $\geq 8$ (4 dawki) Meta-analiza badań [99]; [106]; [108]	Opsono-6A RB=1,07 [1,02; 1,13]; p=0,005 Opsono-19A RB=1,88 [1,62; 2,18]; p<0,0001
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Ból w miejscu iniekcji, meta-analiza badań [97]; [99]; [100]; [104]; [105]; [108]; [110]; [112]; [113]; [115]; [117]; [119]; [120]; [122]; [123]; [126]; [127]; [129]; [132]: 1. dawka 2. dawka 3. dawka 4. dawka, meta-analiza badań [99]; [100]; [105]; [108]; [110]; [112]; [113]; [115]; [117]; [119]; [120]; [122]; [123]; [126]; [127]; [129]; [132]	RR=1,00 [0,95; 1,06]; p=0,89 RR=0,98 [0,92; 1,04]; p=0,51 RR=1,01 [0,94; 1,08]; p=0,82  RR=0,99 [0,93; 1,06]; p=0,88
Obrzęk w miejscu iniekcji meta-analiza badań [97]; [99]; [100]; [104]; [105]; [108]; [110]; [112]; [113]; [115]; [117]; [119]; [120]; [122]; [123]; [126]; [127]; [129]; [132]: 1. dawka 2. dawka 3. dawka 4. dawka meta-analiza badań [99]; [100]; [105]; [108]; [110]; [112]; [113]; [115]; [117]; [119]; [120]; [122]; [123]; [126]; [127]; [129]; [132]	RR=1,11 [0,99; 1,24]; p=0,06 RR=1,03 [0,93; 1,14]; p=0,56 RR=1,02 [0,91; 1,13]; p=0,73  RR=0,96 [0,86; 1,07]; p=0,42
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji meta-analiza badań [97]; [99]; [100]; [104]; [105]; [108]; [110]; [112]; [113]; [115]; [117]; [119]; [120]; [122]; [123]; [126]; [127]; [129]; [132]: 1. dawka 2. dawka 3. dawka 4. dawka meta-analiza badań [99]; [100]; [105]; [108]; [110]; [112]; [113]; [115]; [117]; [119]; [122]; [123]; [126]; [127]; [129]; [132]	RR=0,99 [0,90; 1,09]; p=0,80 RR=0,95 [0,87; 1,04]; p=0,26 RR=0,96 [0,88; 1,05]; p=0,38  RR=0,98 [0,90; 1,07]; p=0,67
Ospalność meta-analiza badań [97]; [99]; [100]; [104]; [105]; [108]; [110]; [112]; [113]; [115]; [117]; [119]; [122]; [123]; [126]; [127]; [129]; [132]: 1. dawka 2. dawka 3. dawka 4. dawka meta-analiza badań [99]; [100]; [105]; [108]; [110]; [112]; [113]; [115]; [117]; [119]; [120]; [122]; [123]; [126]; [127]; [129]; [132]	RR=1,02 [0,97; 1,07]; p=0,48 RR=1,00 [0,92; 1,09]; p=0,99 RR=0,99 [0,91; 1,07]; p=0,75  RR=0,98 [0,90; 1,08]; p=0,74
Gorączka $\geq 38^\circ\text{C}$ meta-analiza badań [97]; [99]; [100]; [104]; [105]; [108]; [110]; [112]; [113]; [115]; [117]; [119]; [120]; [122]; [123]; [126]; [127]; [129]; [132]: 1. dawka	RR=1,10 [0,998; 1,21]; p=0,06 RR=0,99 [0,91; 1,08]; p=0,82 RR=0,98 [0,85; 1,12]; p=0,73

## 16.8. Ocena badań w skali GRADE

2. dawka 3. dawka 4. dawka meta-analiza badań [99]; [100]; [105]; [108]; [110]; [112]; [113]; [115]; [117]; [119]; [120]; [122]; [123]; [126]; [127]; [129]; [132]	RR=0,99 [0,91; 1,08]; p=0,88
Drażliwość meta-analiza badań [97]; [99]; [100]; [104]; [105]; [108]; [110]; [112]; [113]; [115]; [117]; [119]; [120]; [122]; [123]; [126]; [127]; [129]; [132]: 1. dawka 2. dawka 3. dawka 4. dawka meta-analiza badań [99]; [100]; [105]; [108]; [110]; [112]; [113]; [115]; [117]; [119]; [120]; [122]; [123]; [126]; [127]; [129]; [132]	RR=1,01 [0,96; 1,05]; p=0,80 RR=1,00 [0,96; 1,04]; p=0,83 RR=0,97 [0,93; 1,01]; p=0,18 RR=0,97 [0,92; 1,02]; p=0,21
Utrata apetytu meta-analiza badań [97]; [99]; [100]; [104]; [105]; [108]; [110]; [112]; [113]; [115]; [117]; [119]; [120]; [122]; [123]; [126]; [127]; [129]; [132]: 1. dawka 2. dawka 3. dawka 4. dawka meta-analiza badań [99]; [100]; [105]; [108]; [110]; [112]; [113]; [115]; [117]; [119]; [120]; [122]; [123]; [126]; [127]; [129]; [132]	RR=1,03 [0,96; 1,10]; p=0,43 RR=0,99 [0,93; 1,07]; p=0,89 RR=1,02 [0,94; 1,11]; p=0,61 RR=0,95 [0,88; 1,04]; p=0,26
Ciężkie działania niepożądane (3 dawki) meta-analiza badań [99]; [104]; [108]; [112]; [115]; [119]; [120]; [122]; [123]; [126]; [129]; [132]	RR=0,93 [0,72; 1,19]; p=0,56
Ciężkie działania niepożądane (4 dawki) meta-analiza badań [99]; [104]; [108]; [112]; [115]; [119]; [120]; [122]; [123]; [126]; [129]; [132]	Peto OR=1,10 [0,61; 2,00]; p=0,74

**Tabela 181. Ocena jakości danych z badań, w których porównywano szczepionkę PCV13 (13vPCN+P80) podawaną w schemacie 3+1 ze szczepionką prototypową PCV13 (13vPCN+P80) podawaną w schemacie 3+1.**

Badanie [137]-[138]	
Rodzaj badania: randomizowane, wielośrodkowe, z grupami równoległymi, podwójnie zamaskowane, <i>non-inferiority</i>	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metodologii): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metodyki: brak opisu randomizacji i zamaskowania, analizy ITT i PP.	
Komentarz: analizowana populacja dzieci do 12. miesiąca życia.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
<b>Immunoogenność</b>	
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (3 dawki)	Anty-1 RB=1,04 [0,99; 1,09]; p>0,05 Anty-3 RB=0,99 [0,96; 1,01]; p>0,05 Anty-4 RB=0,99 [0,94; 1,04]; p>0,05 Anty-5 RB=1,02 [0,97; 1,07]; p>0,05 Anty-6A RB=1,01 [0,94; 1,08]; p>0,05 Anty-6B RB=0,92 [0,80; 1,05]; p>0,05 Anty-7F RB=0,99 [0,97; 1,01]; p>0,05 Anty-9V RB=1,00 [0,96; 1,03]; p>0,05 Anty-14 RB=0,97 [0,93; 1,003]; p>0,05 Anty-18C RB=1,00 [0,97; 1,03]; p>0,05 Anty-19A RB=0,99 [0,97; 1,01]; p>0,05 Anty-19F RB=0,98 [0,94; 1,01]; p>0,05 Anty-23F RB=0,93 [0,87; 0,99]; p<0,05
Minimalne stężenie ochronne przeciwciał $\geq 0,35$ $\mu\text{g/mL}$ (4. dawka)	Anty-1 RB=1,01 [0,99; 1,03]; p>0,05 Anty-3 RB=1,01 [0,97; 1,05]; p>0,05 Anty-4 RB=1,00 [0,98; 1,02]; p>0,05 Anty-5 RB=1,00 [0,98; 1,02]; p>0,05 Anty-6A RB=1,00 [0,98; 1,02]; p>0,05 Anty-6B RB=1,00 [98; 1,03]; p>0,05 Anty-7F RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-9V RB=1,00 [0,98; 1,02]; p>0,05 Anty-14 RB=1,00 [0,98; 1,02]; p>0,05 Anty-18C RB=1,00 [0,98; 1,02]; p>0,05 Anty-19A RB=1,00 [infinity; 0]; p>0,05 Anty-19F RB=1,00 [0,98; 1,03]; p>0,05 Anty-23F RB=0,99 [0,97; 1,01]; p>0,05
<b>Profil bezpieczeństwa</b>	
Tkliwość w miejscu iniekcji: 1. dawka 2. dawka 3. dawka 4. dawka	RR=0,84 [0,64; 1,11]; p=0,22 RR=0,82 [0,61; 1,08]; p=0,16 RR=1,07 [0,76; 1,50]; p=0,70 RR=0,98 [0,77; 1,24]; p=0,85

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Obrzęk w miejscu iniekcji: 1. dawka 2. dawka 3. dawka 4. dawka	RR=0,75 [0,55; 1,01]; p=0,06 RR=0,69 [0,52; 0,91]; p=0,009 RR=0,96 [0,75; 1,22]; p=0,74 RR=0,86 [0,63; 1,16]; p=0,32
Zaczerwienienie w miejscu iniekcji: 1. dawka 2. dawka 3. dawka 4. dawka	RR=0,76 [0,59; 0,97]; p=0,03 RR=0,80 [0,65; 0,99]; p=0,04 RR=0,94 [0,77; 1,13]; p=0,50 RR=0,81 [0,65; 1,00]; p=0,06
Senność: 1. dawka 2. dawka 3. dawka 4. dawka	RR=0,88 [0,73; 1,06]; p=0,17 RR=0,91 [0,72; 1,16]; p=0,46 RR=0,94 [0,68; 1,28]; p=0,68 RR=0,62 [0,42; 0,89]; p=0,01
Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ : 1. dawka 2. dawka 3. dawka 4. dawka	RR=0,87 [0,57; 1,32]; p=0,33 RR=1,10 [0,75; 1,62]; p=0,63 RR=0,96 [0,66; 1,38]; p=0,82 RR=1,28 [0,86; 1,90]; p=0,22
Drażliwość: 1. dawka 2. dawka 3. dawka 4. dawka	RR=1,00 [0,85; 1,17]; p=0,96 RR=0,96 [0,81; 1,14]; p=0,35 RR=0,91 [0,75; 1,11]; p=0,35 RR=0,88 [0,73; 1,07]; p=0,20
Utrata apetytu: 1. dawka 2. dawka 3. dawka 4. dawka	RR=0,96 [0,69; 1,35]; p=0,82 RR=0,68 [0,46; 0,98]; p=0,04 RR=1,03 [0,72; 1,49]; p=0,86 RR=0,90 [0,64; 1,26]; p=0,56

### Podsumowanie

W oparciu o skalę GRADE jakość metodyki uwzględnionych w niniejszej analizie badań oceniono jako:

- wysoka: [1]-[7], [10]-[12], [17], [13]-[19], [22]-[31], [32]-[41], [56]-[62], [75]-[80], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132], [137]-[138],
- średnia: [8], [20], [21], [42]-[43], [44]-[45], [46]-[48], [51], [52], [63]-[65], [66]-[74], [81]-[86], [87]-[93], [97]-[99],
- niska: [49], [50], [53], [54], [55].

Jakość wyników uwzględnionych badań oceniono podobnie jako:

- wysoka: [1]-[7], [10]-[12], [17], [13]-[19], [22]-[31], [32]-[41], [56]-[62], [75]-[80], [100]-[104], [105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132], [137]-[138],
- średnia: [8], [20], [21], [42]-[43], [44]-[45], [46]-[48], [51], [52], [63]-[65], [66]-[74], [81]-[86], [87]-[93], [97]-[99],
- niska: [49], [50], [53], [54], [55].

Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C) zawartych w uwzględnionych badaniach:

- A: [1]-[7], [8], [10]-[12], [17], [13]-[19], [20], [21], [22]-[31], [32]-[41], [42]-[43], [44]-[45], [46]-[48], [56]-[62], [63]-[65], [66]-[74], [75]-[80], [81]-[86], [87]-[93], [97]-[99], [100]-[104],

[105]-[109], [110]-[112], [113]-[115], [117], [118]-[120] i [137], [121]-[123], [124]-[126], [127]-[129], [130]-[132], [137]-[138]

- B: [49], [50], [51], [52], [53], [54], [55], [81]-[84].

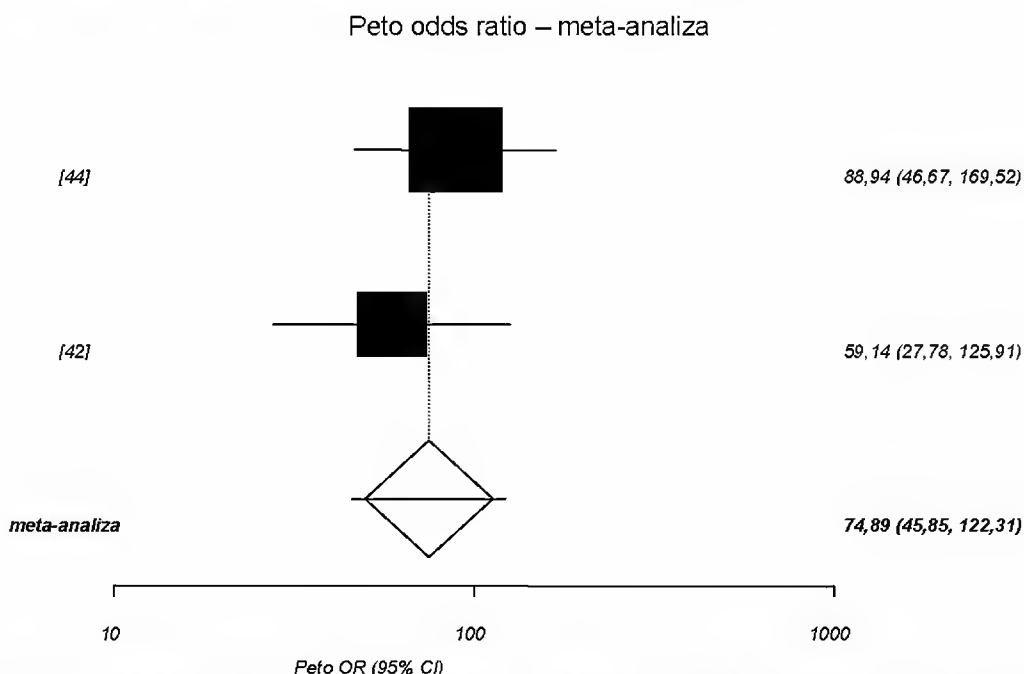
Podsumowując, jakość metodyki oraz wyników uzyskanych badań można ocenić jako średnią. Należy podkreślić, że część badań odnosiła się do grup ryzyka, z czego wynikają ograniczenia związane z liczebnością grup.

## 16.9. Wykresy

### Analiza kliniczna szczepionki 7-walentnej (PCV7) w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych

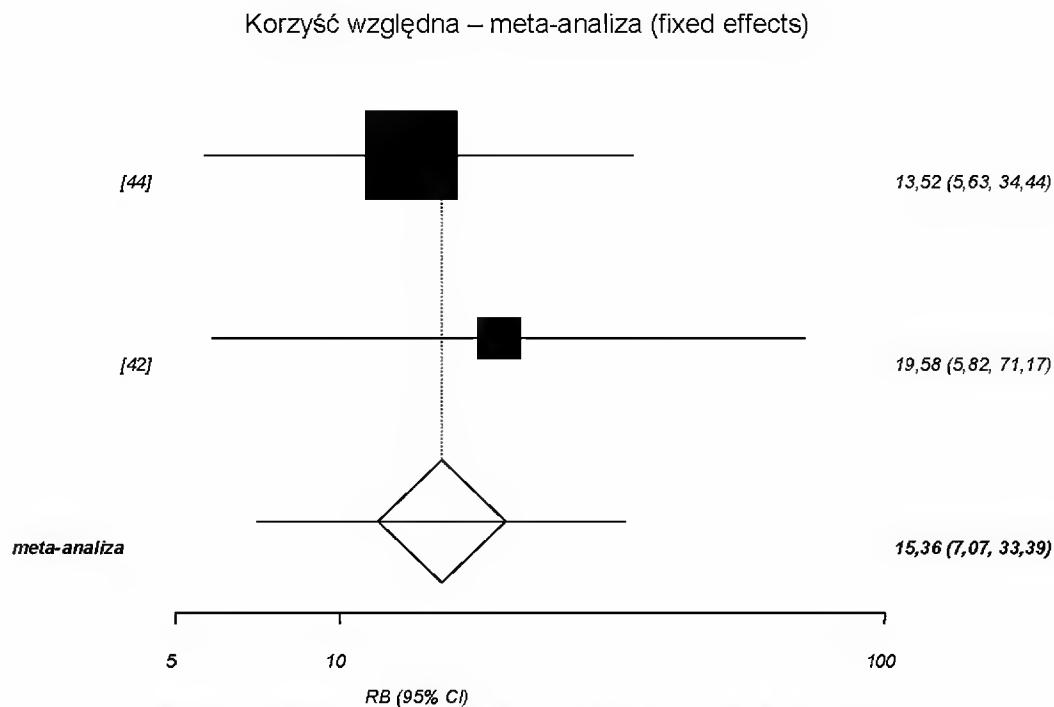
#### **Analiza immunogenności szczepionki PCV7 w porównaniu do szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej**

Wykres 1. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

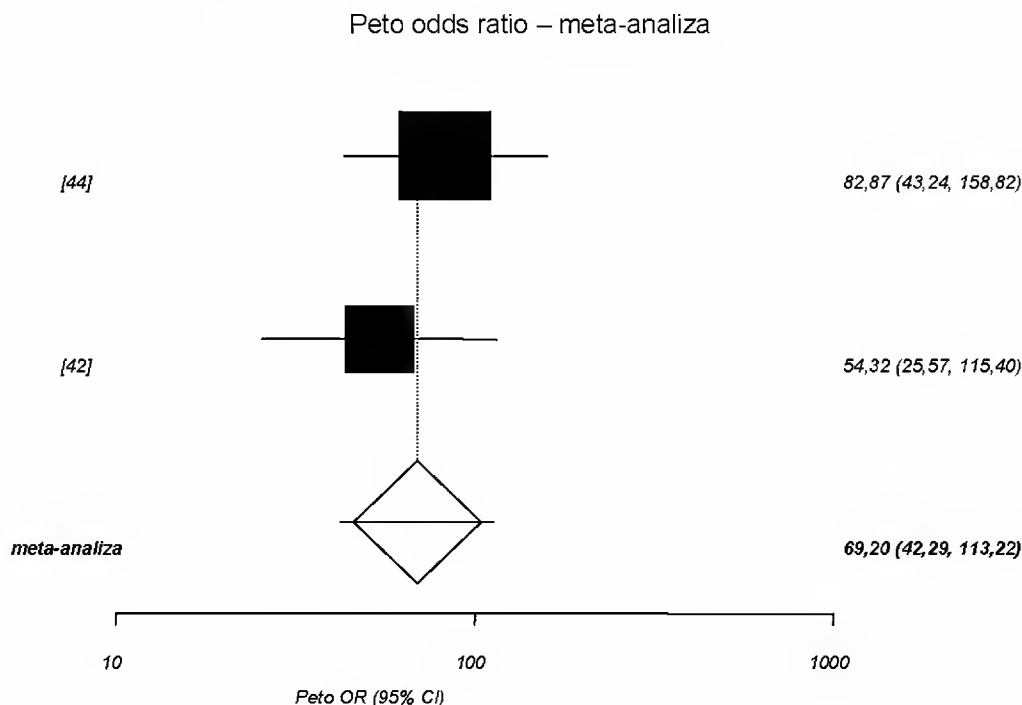


Wykres 2. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

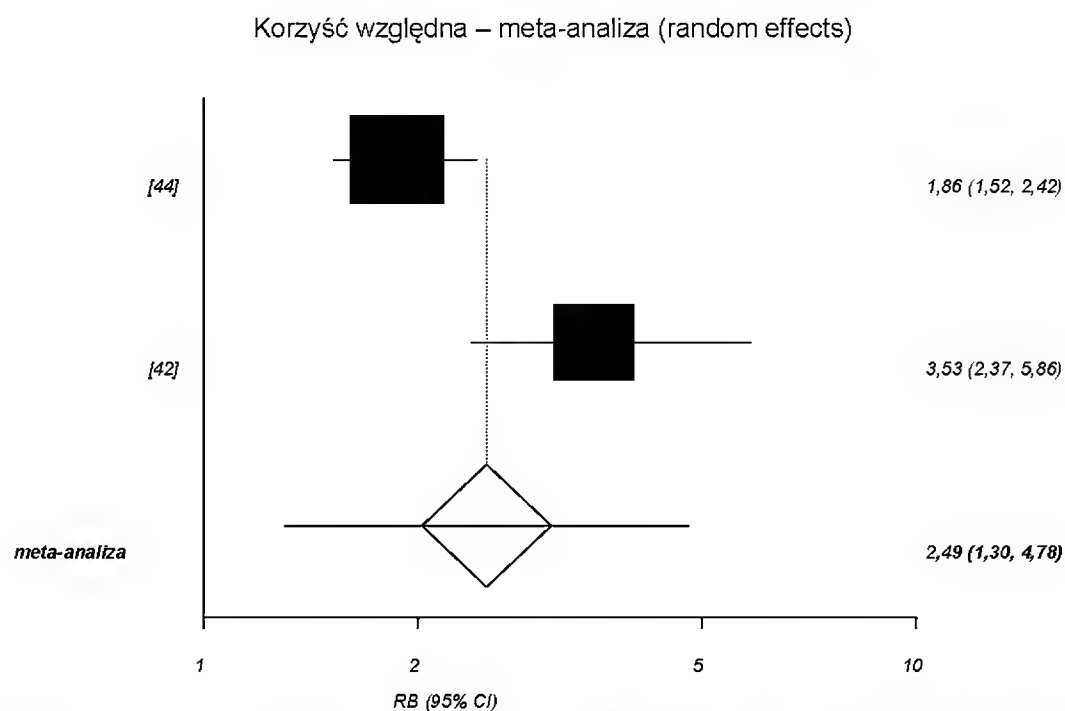
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



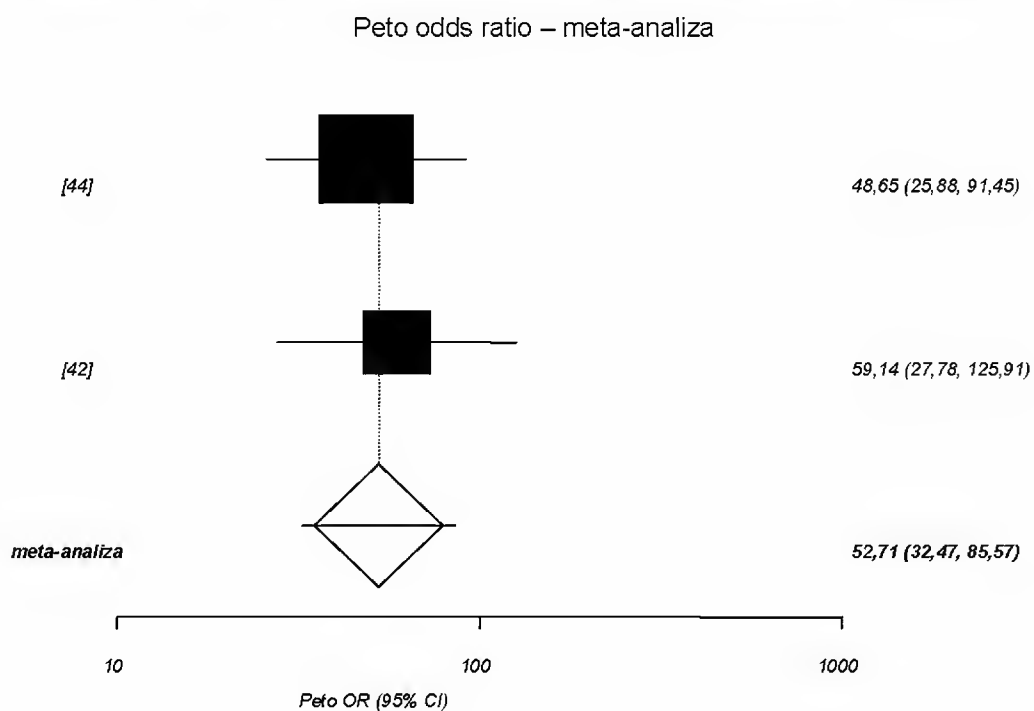
**Wykres 3.** Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



**Wykres 4.** Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



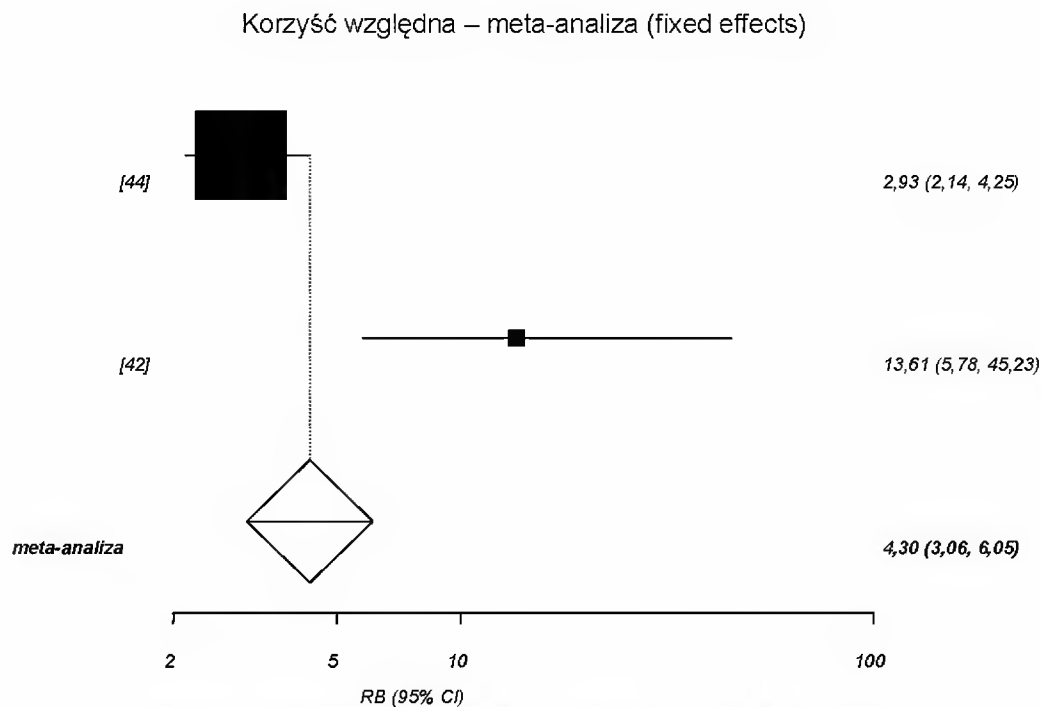
**Wykres 5.** Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



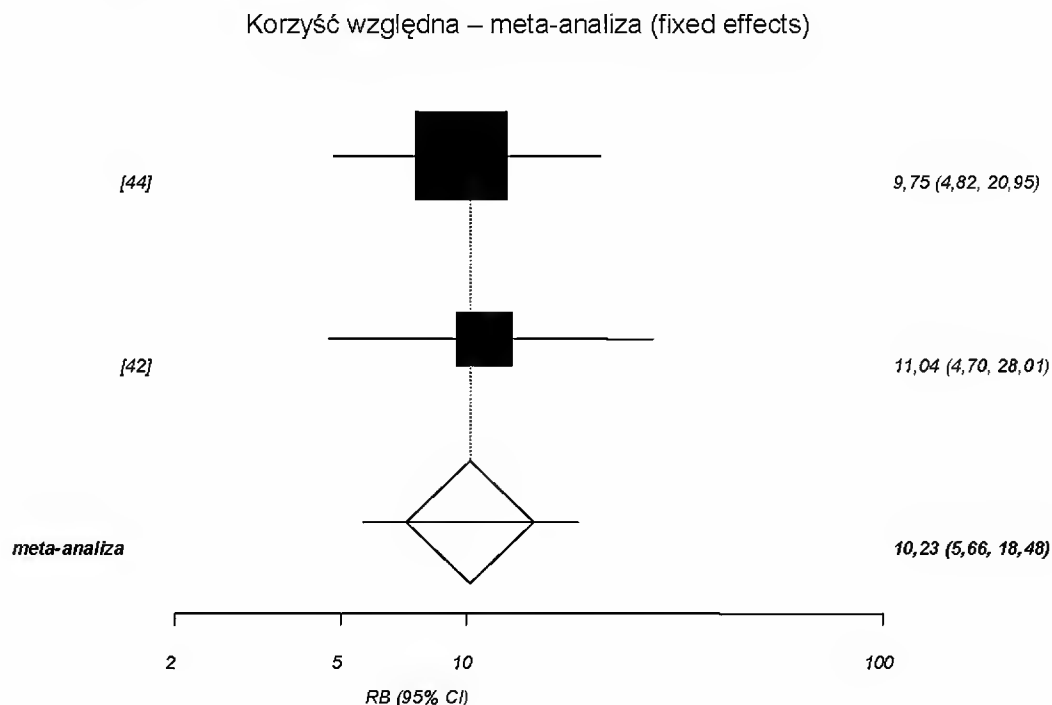
**Wykres 6.** Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



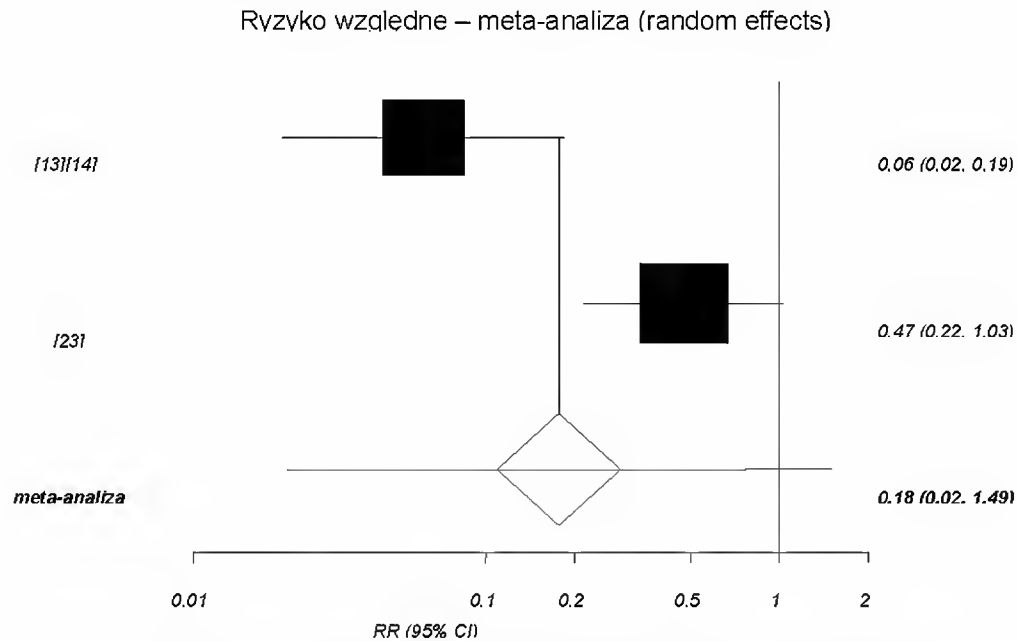
**Wykres 7. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



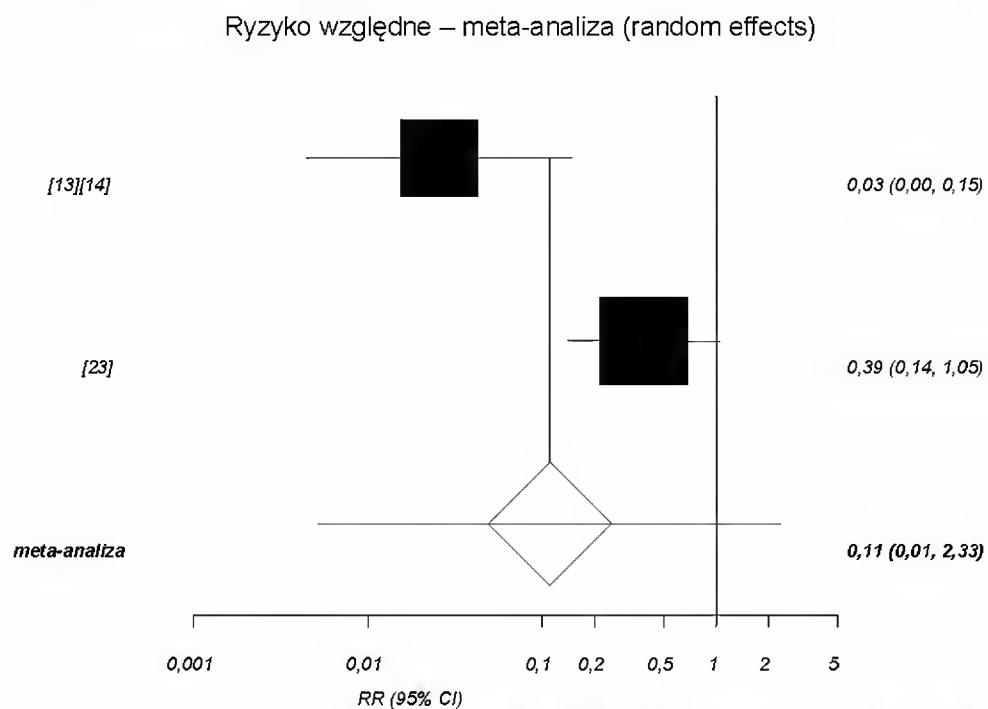
**Analiza skuteczności klinicznej szczepionki PCV7 w porównaniu do szczepionki**

## niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

**Wykres 8. Ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych (szczepienie przeciw meningokokom; MCV) - okres obserwacji do 2. roku życia.**

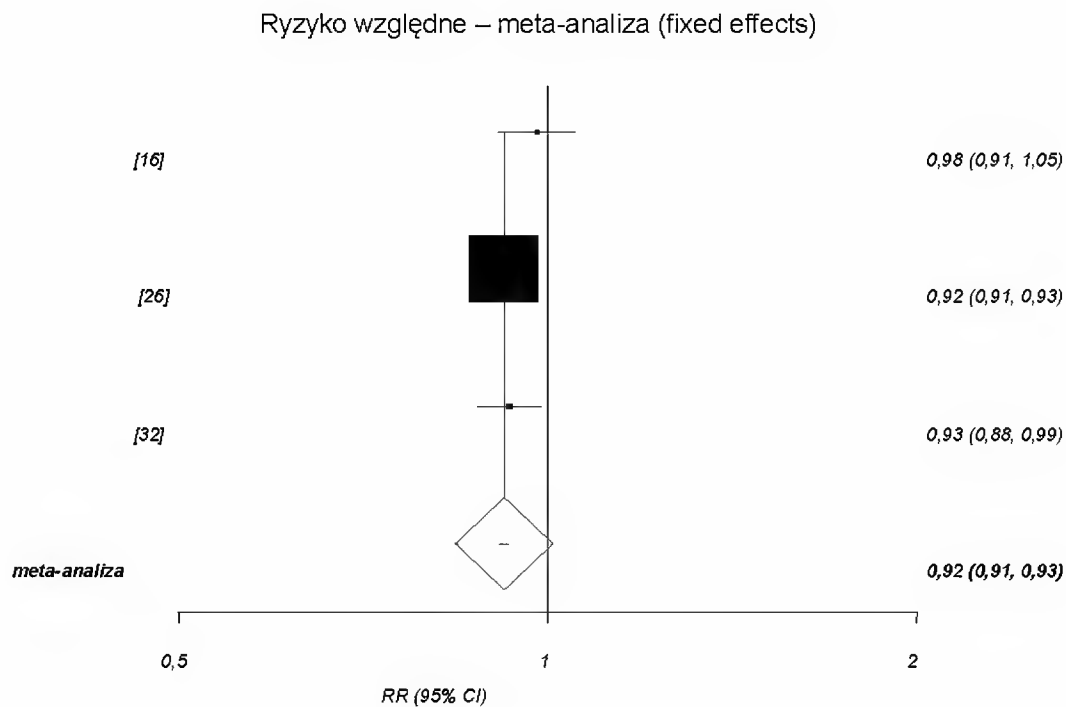


**Wykres 9. Ryzyko zachorowania na inwazyjną chorobę pneumokokową; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych (szczepienie przeciw meningokokom; MCV)- okres obserwacji do 2. roku życia.**

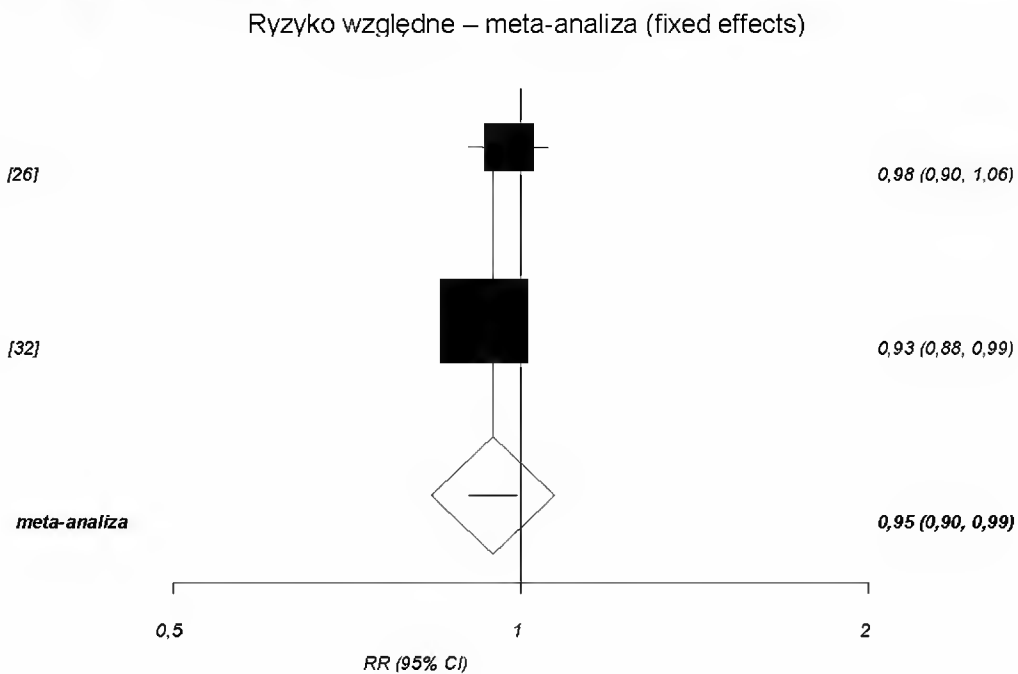


**Wykres 10. Ryzyko wystąpienia epizodu zapalenia ucha środkowego; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych - okres obserwacji do 3. roku życia.**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



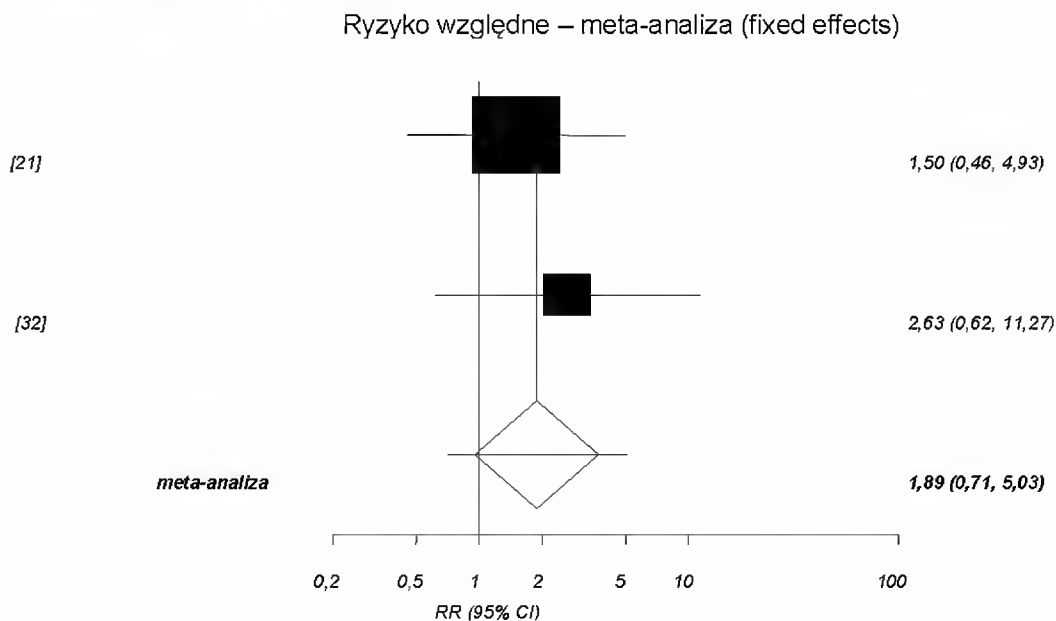
**Wykres 11. Ryzyko wystąpienia epizodu ostrego zapalenia ucha środkowego; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (szczepienie przeciw meningokokom; MCV) - okres obserwacji do 2. roku życia.**



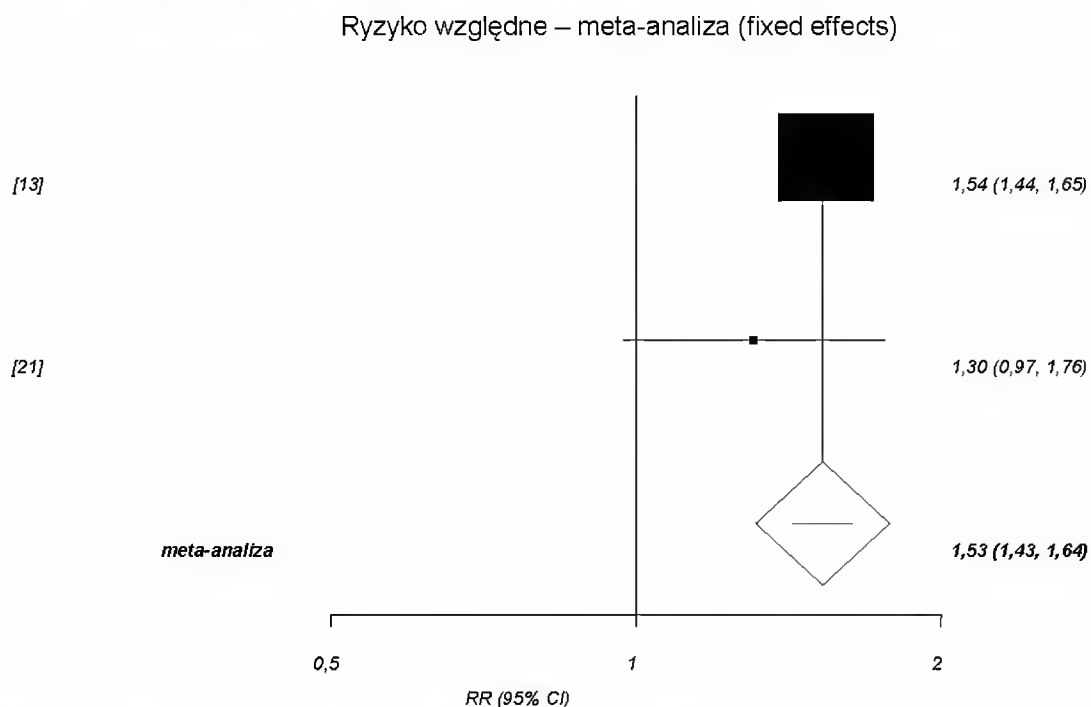
**Profil bezpieczeństwa stosowania szczepionki PCV7 w porównaniu do szczepionki**

## niezawierającej antygenów pneumokokowych w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

Wykres 12. Ryzyko wystąpienia ciężkiego działania niepożądanego; profilaktyka szczepionką PCV7 vs szczepionka niezawierająca antygenów pneumokokowych (szczepienie przeciw meningokokom; MCV) - okres obserwacji 3 dni [21] lub 7 dni [32].



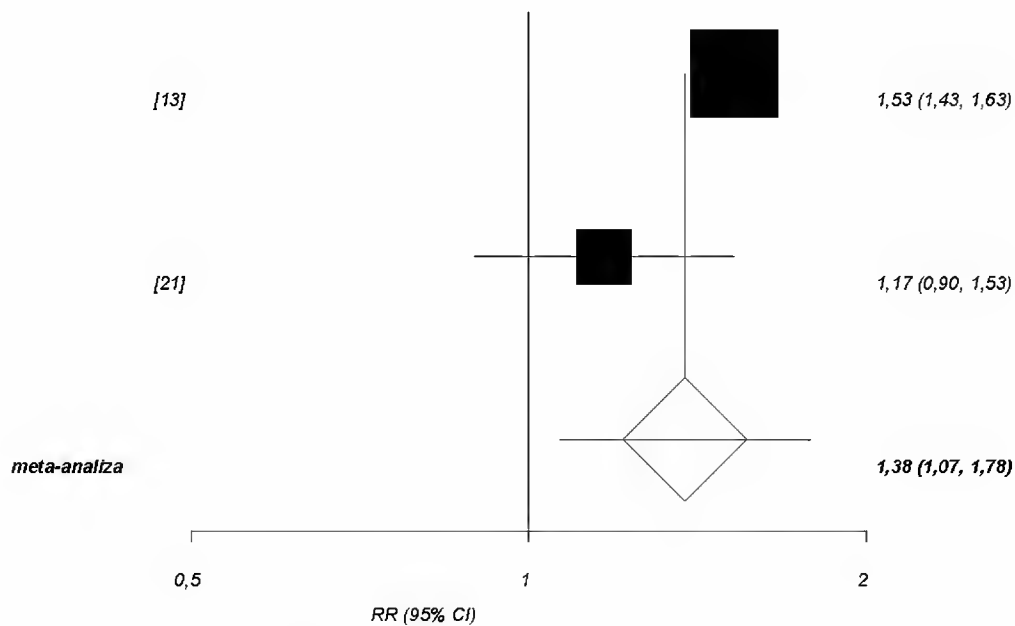
Wykres 13. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.



Wykres 14. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.

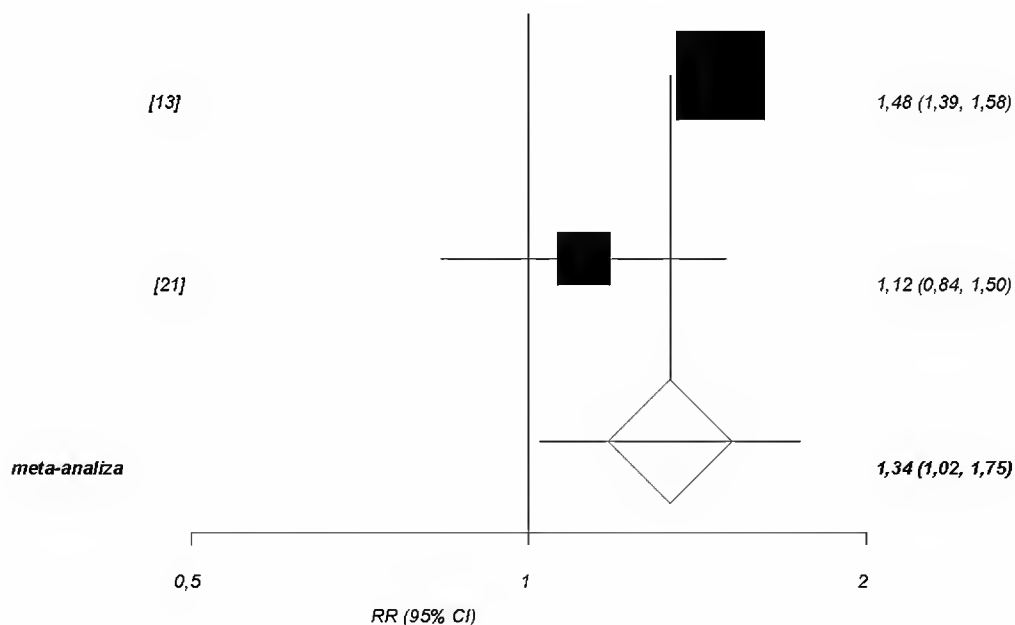
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Ryzyko względne – meta-analiza (random effects)

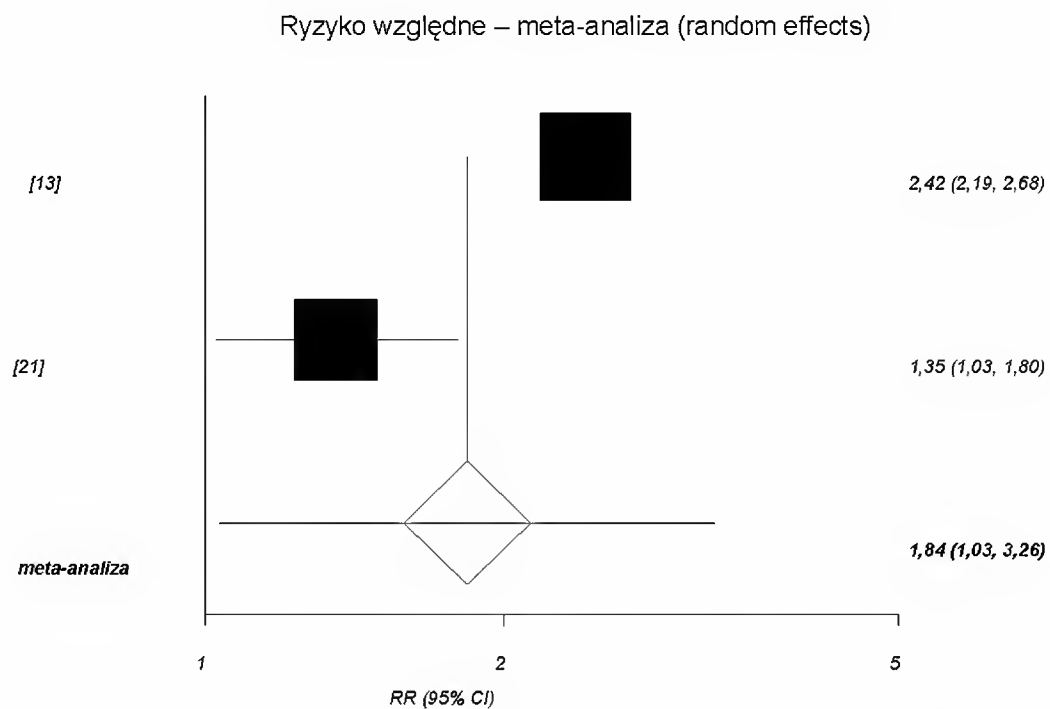


**Wykres 15. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.**

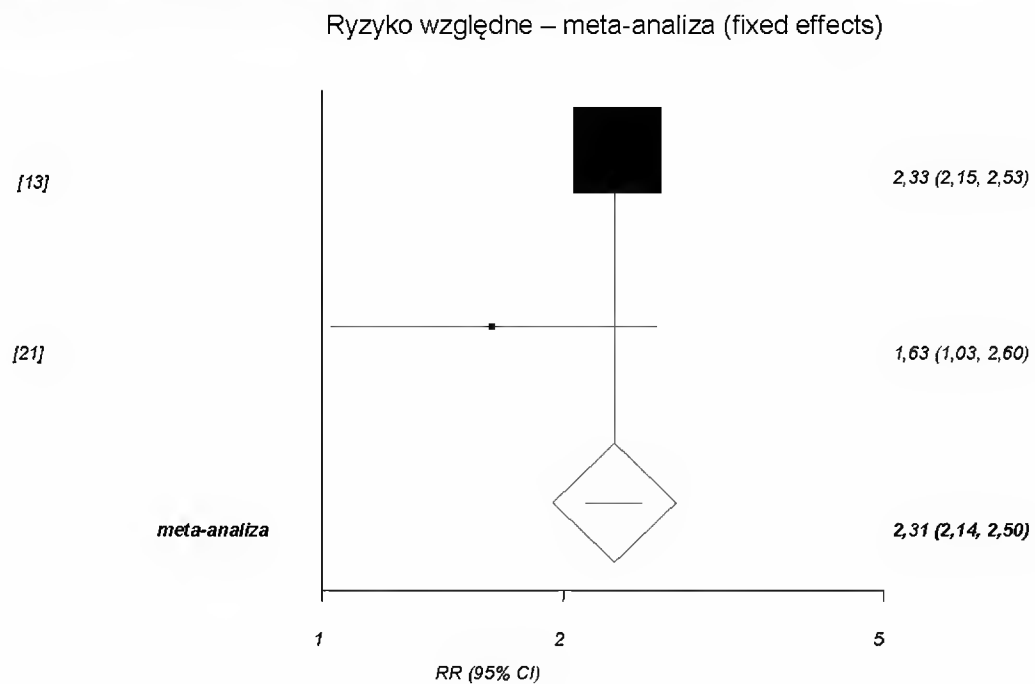
Ryzyko względne – meta-analiza (random effects)



**Wykres 16. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.**



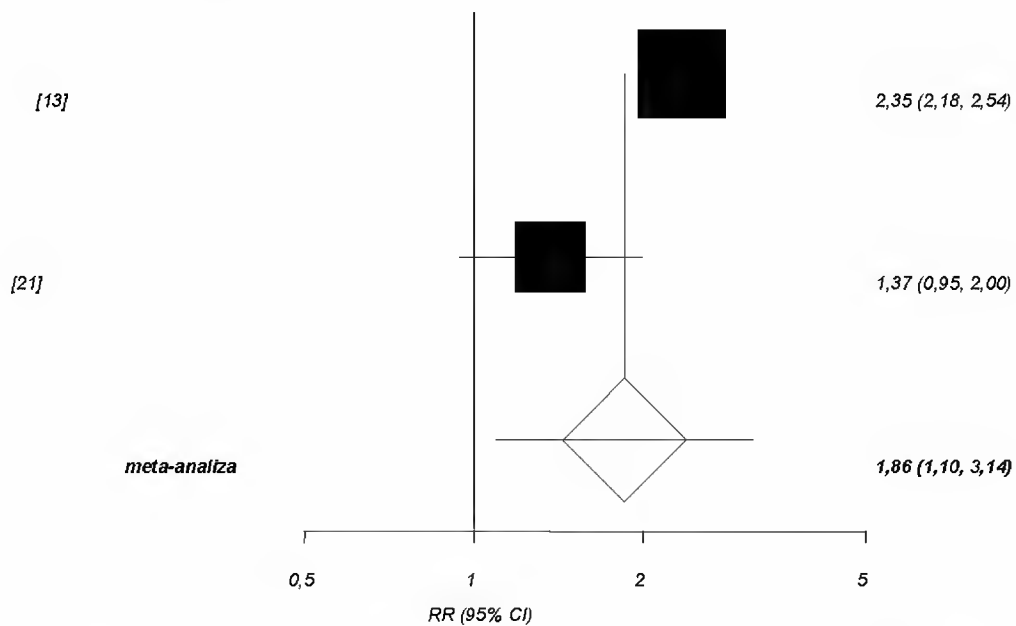
**Wykres 17. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po 1. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.**



**Wykres 18. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po 2. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.**

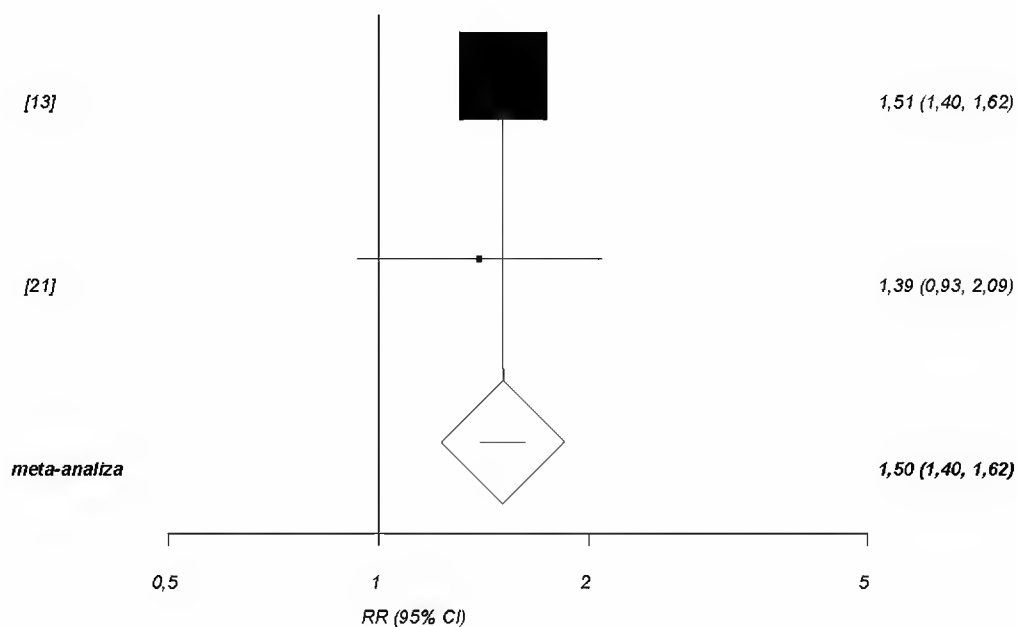
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Ryzyko względne – meta-analiza (random effects)

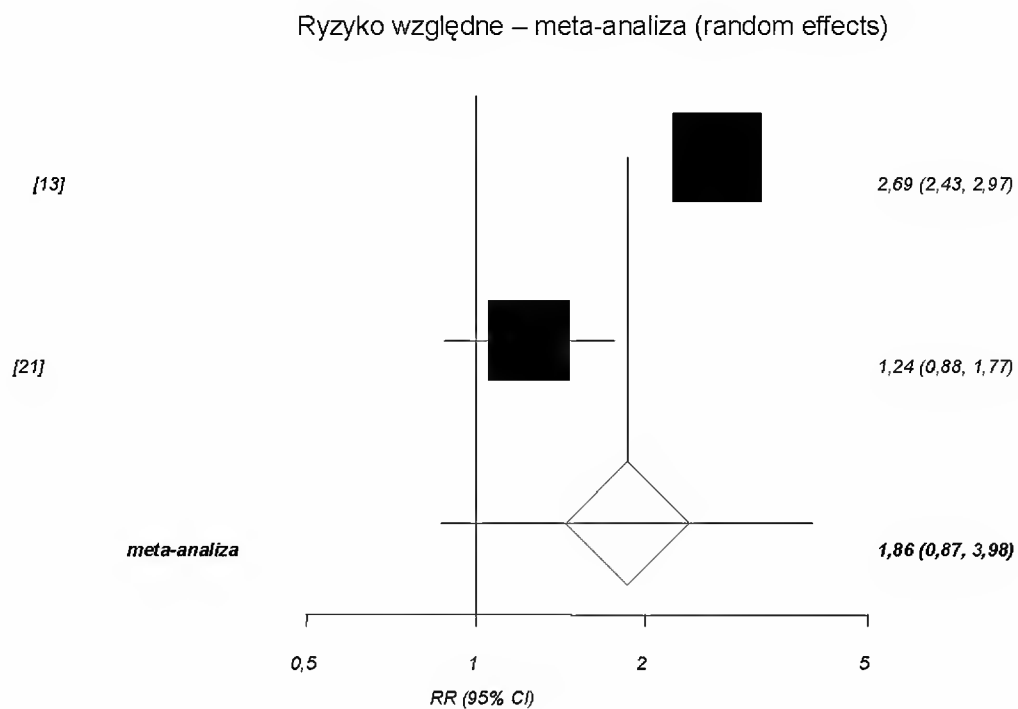


**Wykres 19. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po 3. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.**

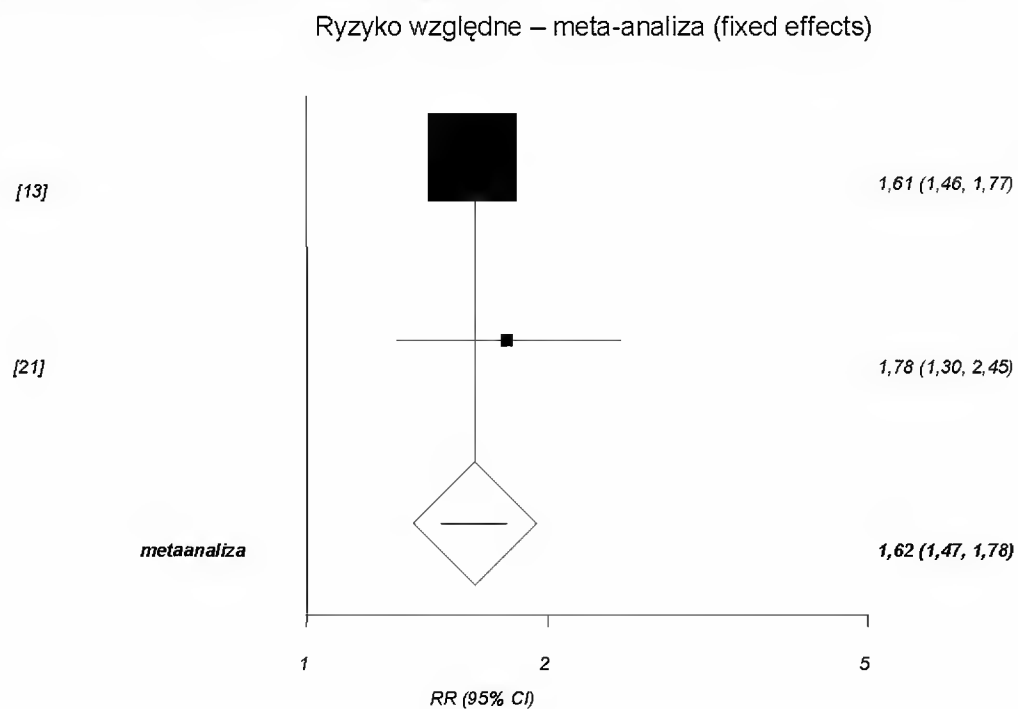
Ryzyko względne – meta-analiza (fixed effects)



**Wykres 20. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji po 4. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.**



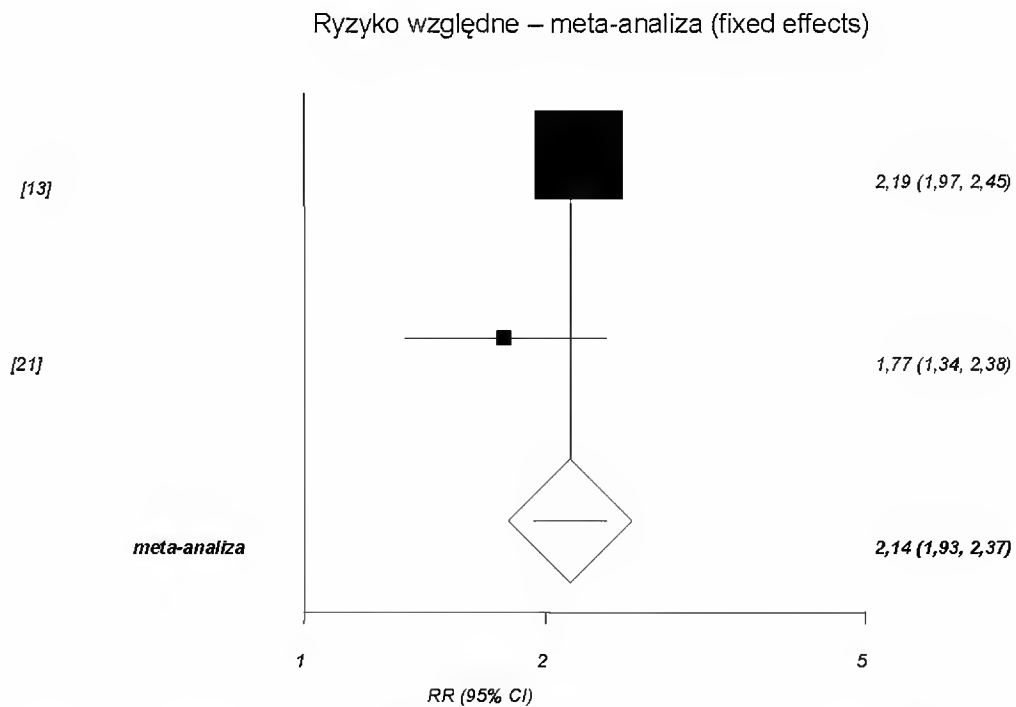
**Wykres 21. Ryzyko wystąpienia gorączki  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  po 1. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.**



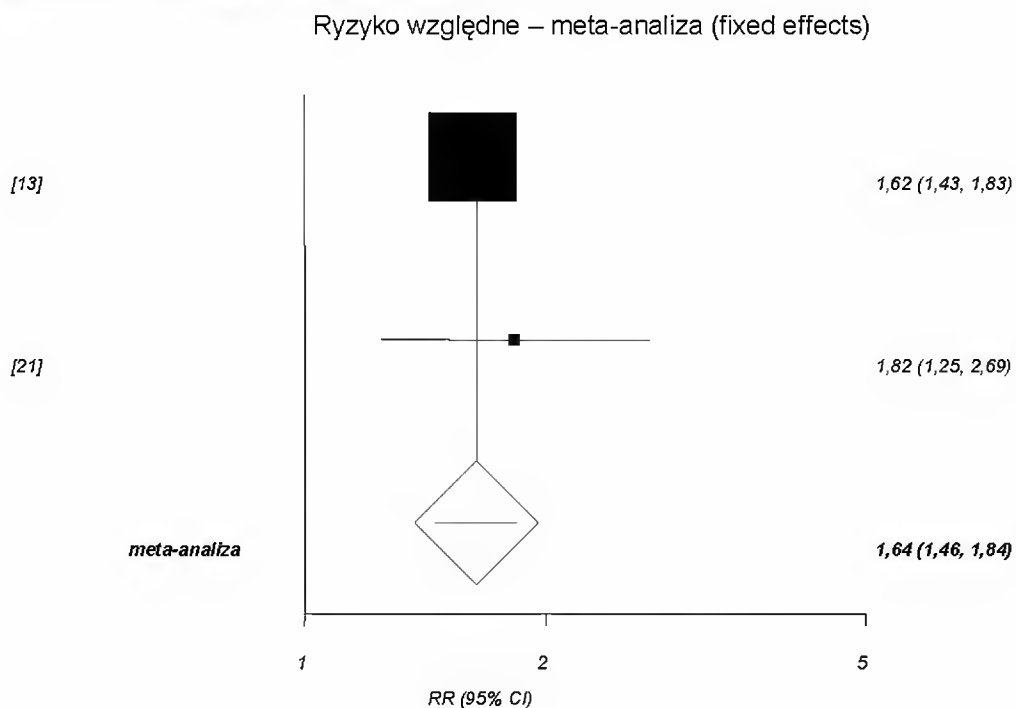
**Wykres 22. Ryzyko wystąpienia gorączki  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  po 2. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.**



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

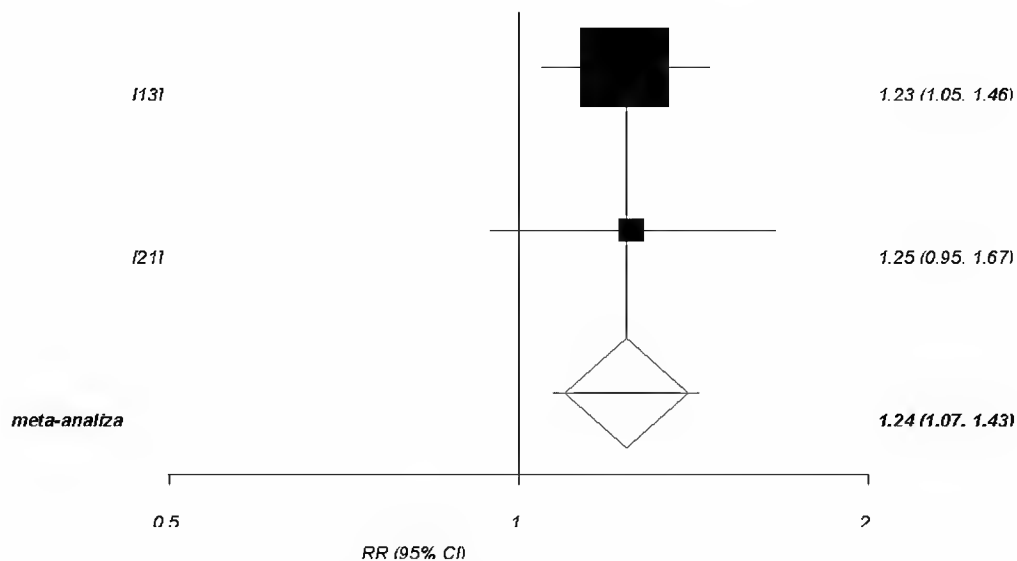


**Wykres 23. Ryzyko wystąpienia gorączki  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  po 3. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.**



**Wykres 24. Ryzyko wystąpienia gorączki  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  po 4. dawce szczepionki; profilaktyka szczepionką PCV7 vs zastosowanie szczepionki niezawierającej antygenów pneumokokowych.**

## Rzyzko wzledne – meta-analiza (fixed effects)

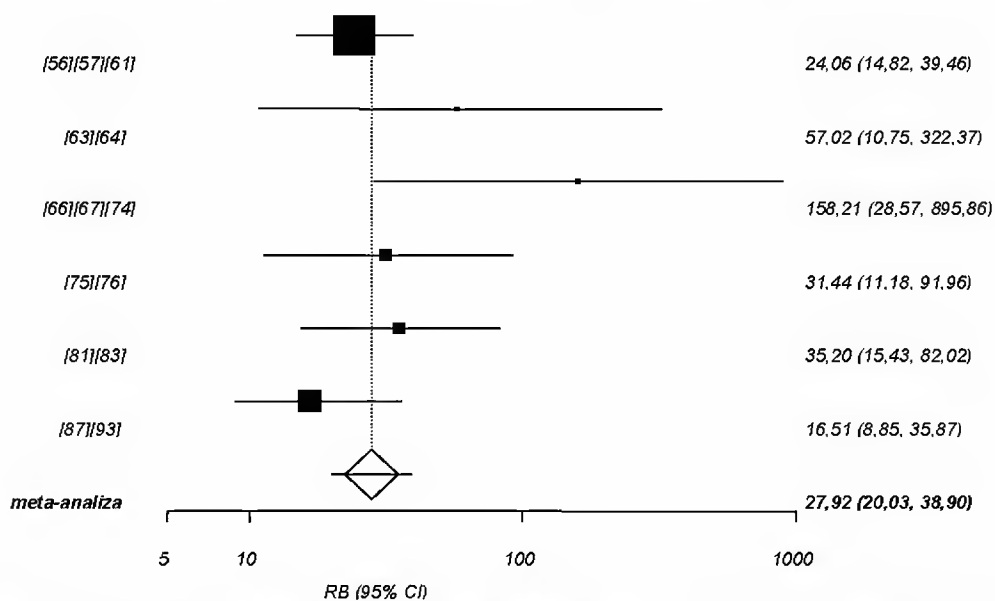


### Analiza kliniczna szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 w populacji ogólnej

#### Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

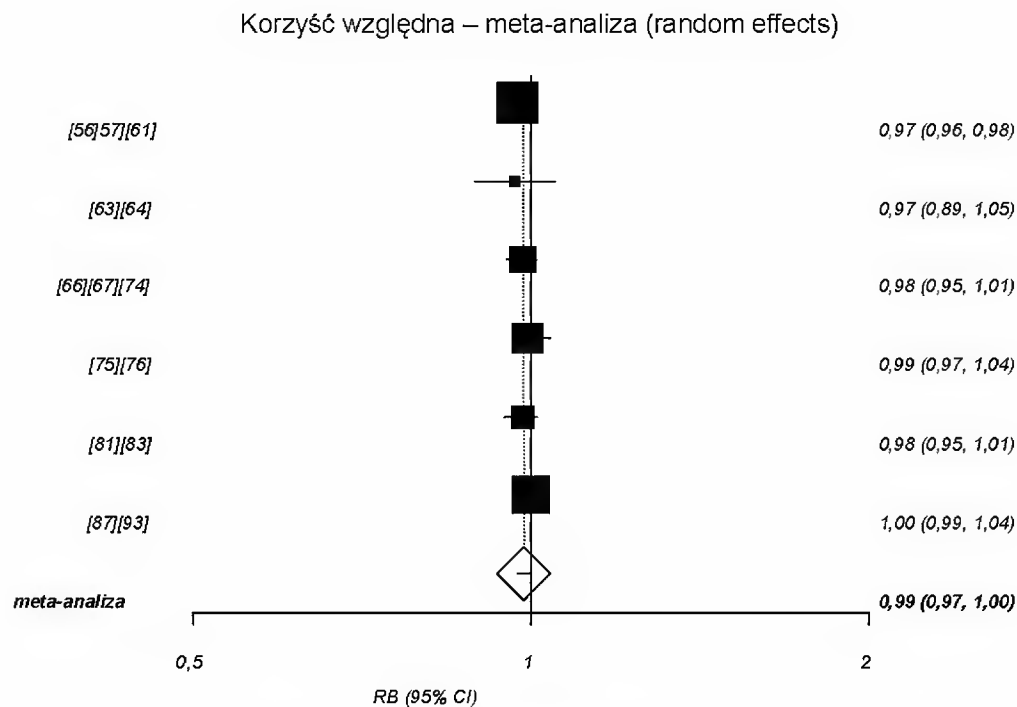
Wykres 25. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

## Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)

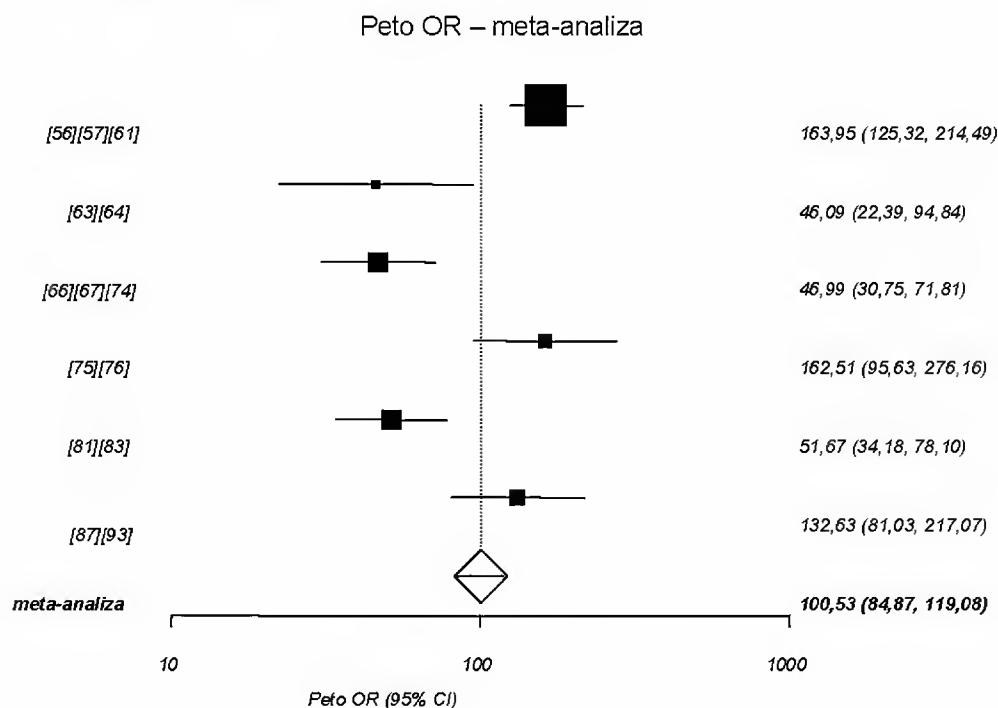


Wykres 26. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

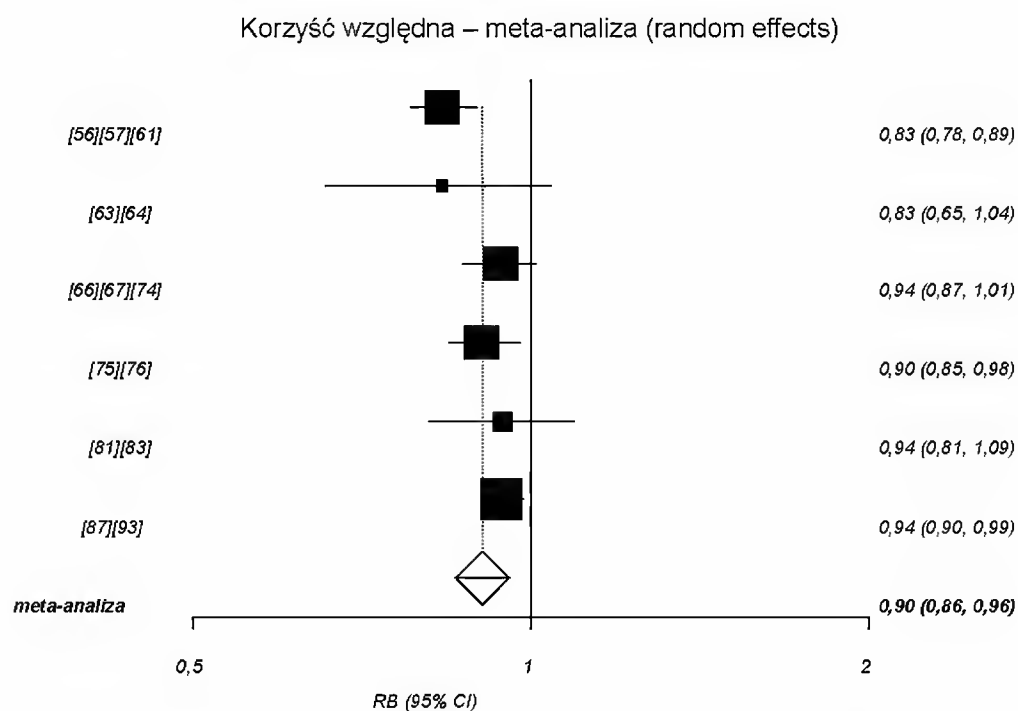
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



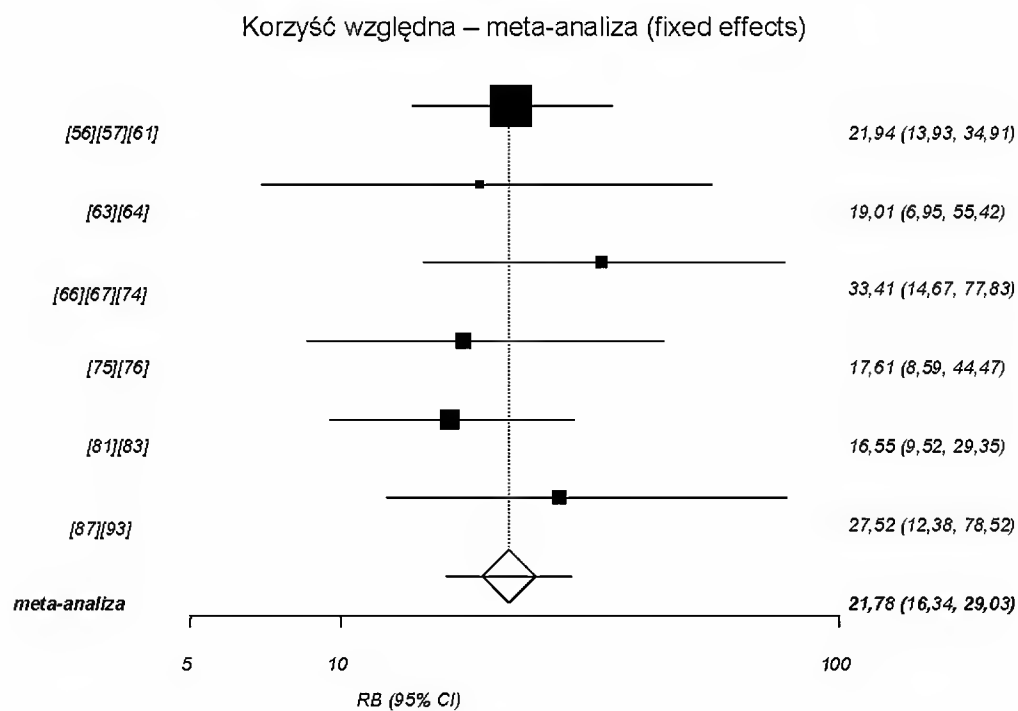
**Wykres 27. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



**Wykres 28. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



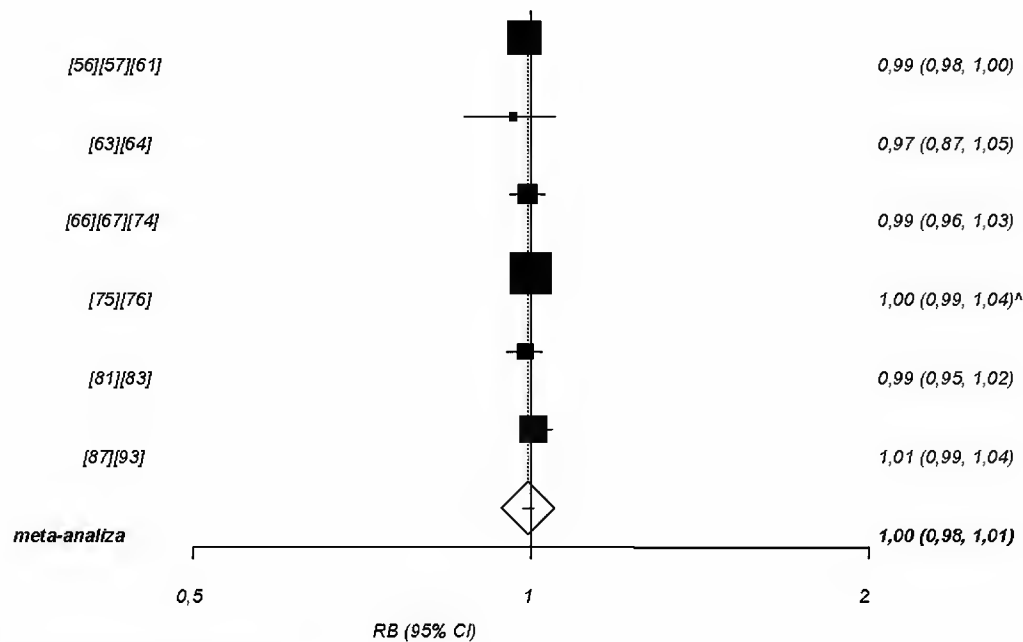
**Wykres 29. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



**Wykres 30. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

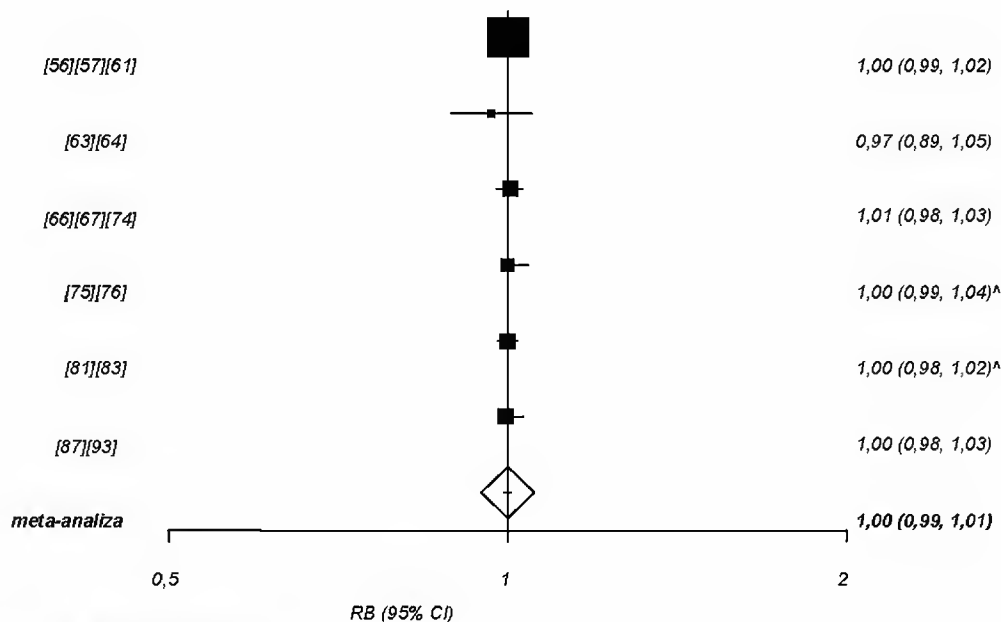
Korzyść względna – meta-analiza (random effects)



<sup>^</sup> obliczone metodą korekty zerowej.

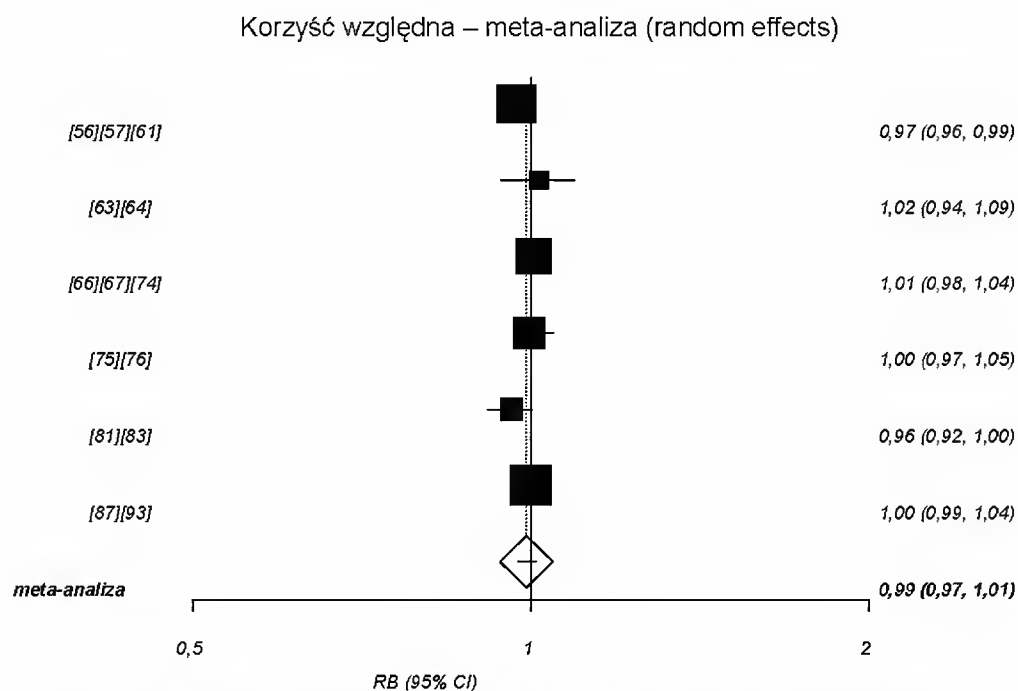
**Wykres 31. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)

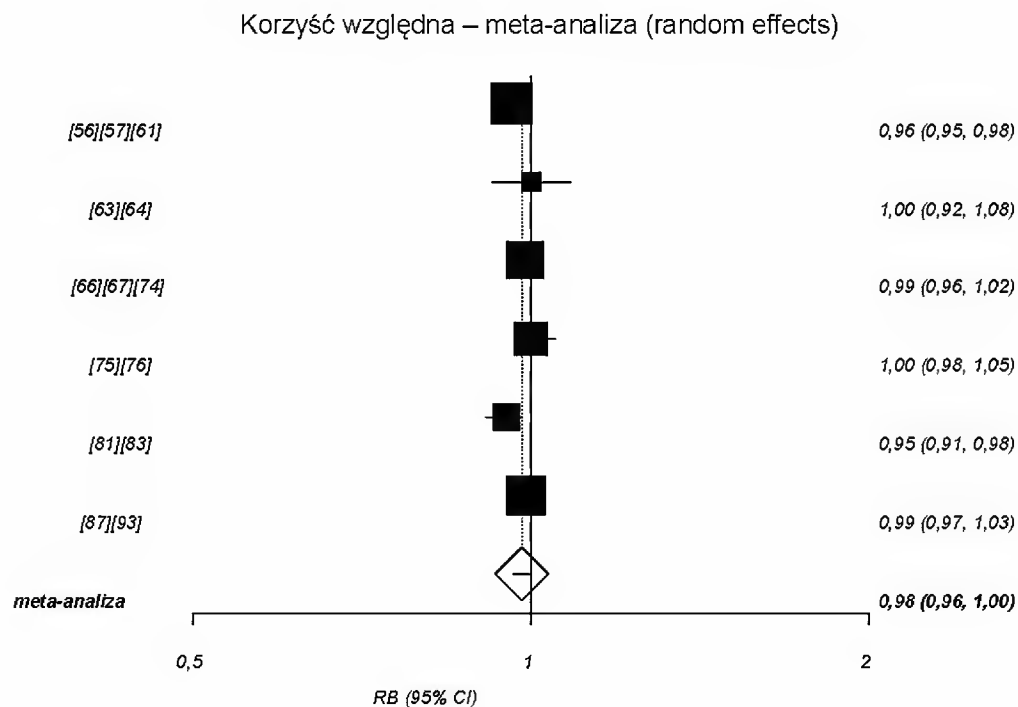


<sup>^</sup> obliczone metodą korekty zerowej.

**Wykres 32. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

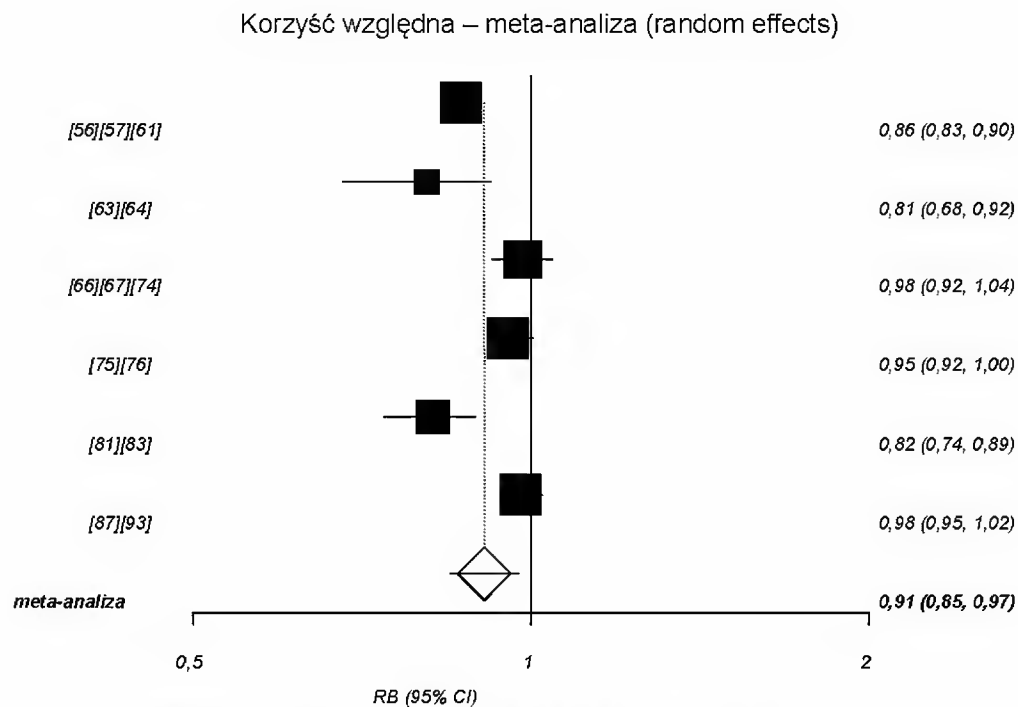


**Wykres 33. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

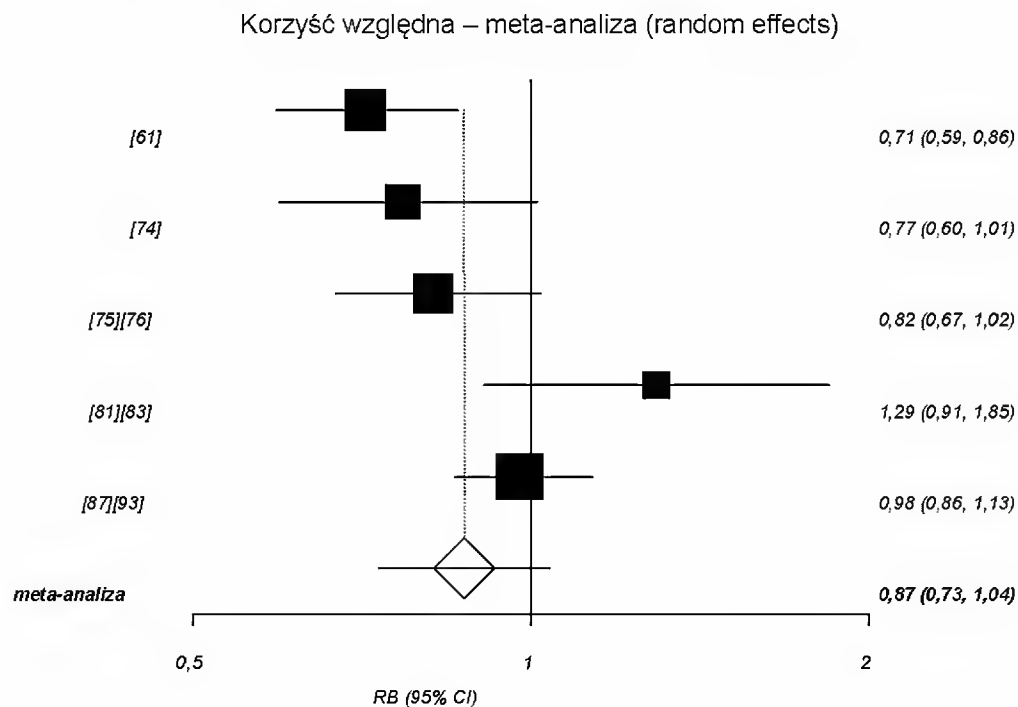


**Wykres 34. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

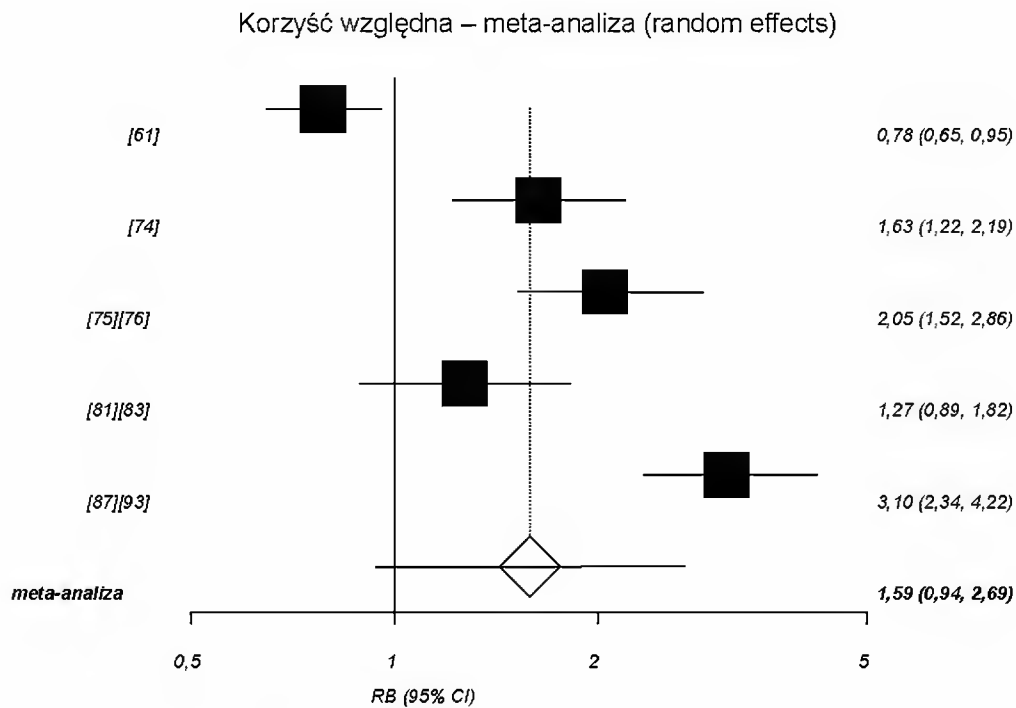
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



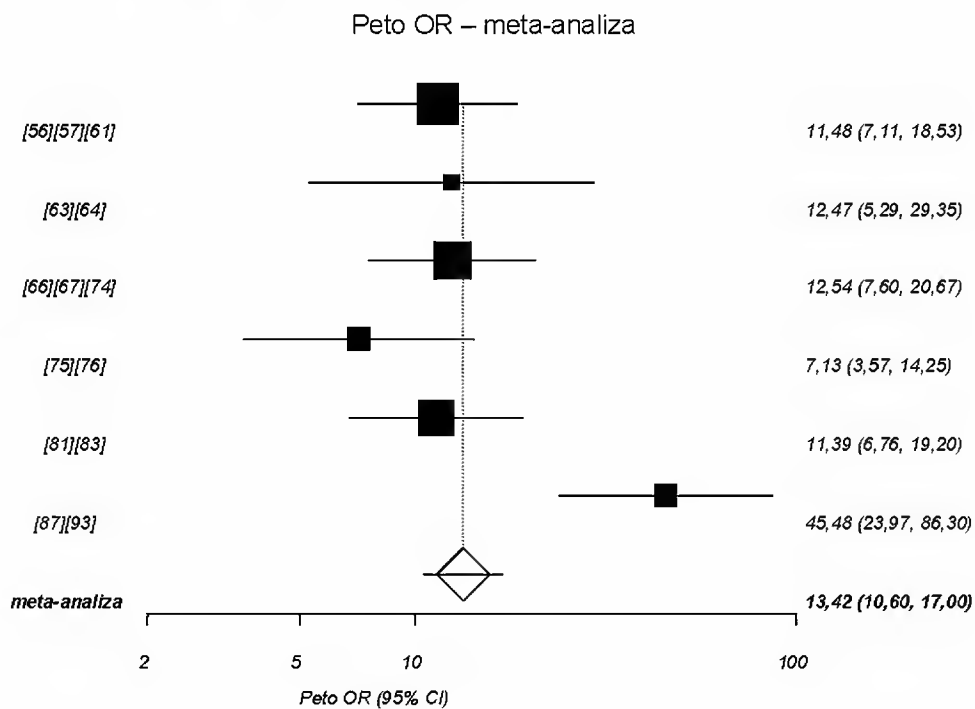
**Wykres 35. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



**Wykres 36. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



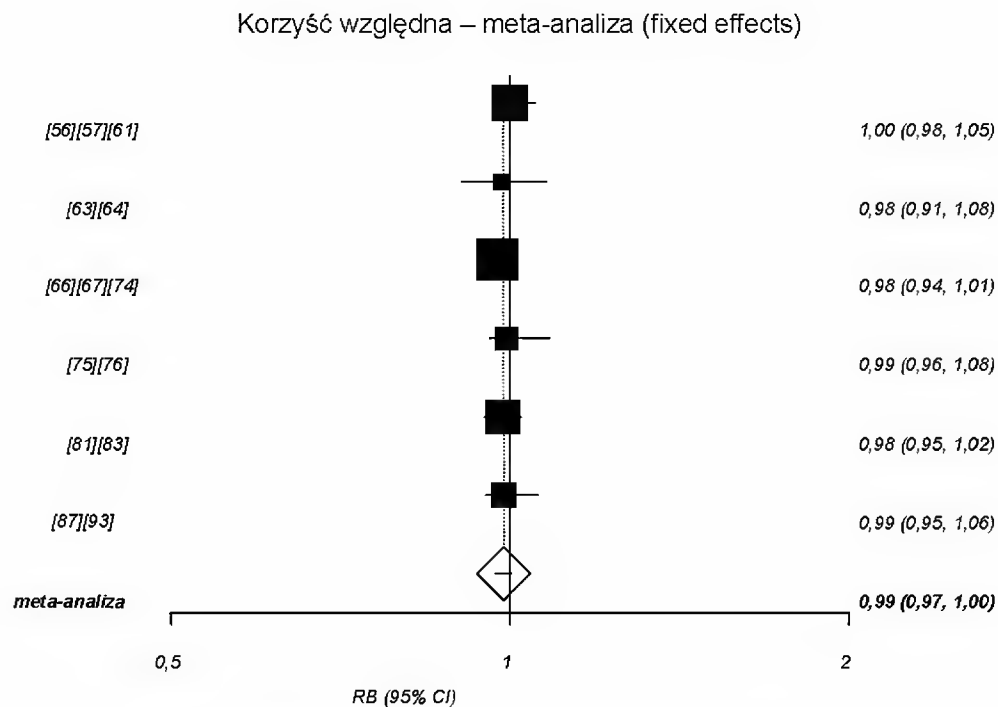
**Wykres 37. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytablej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



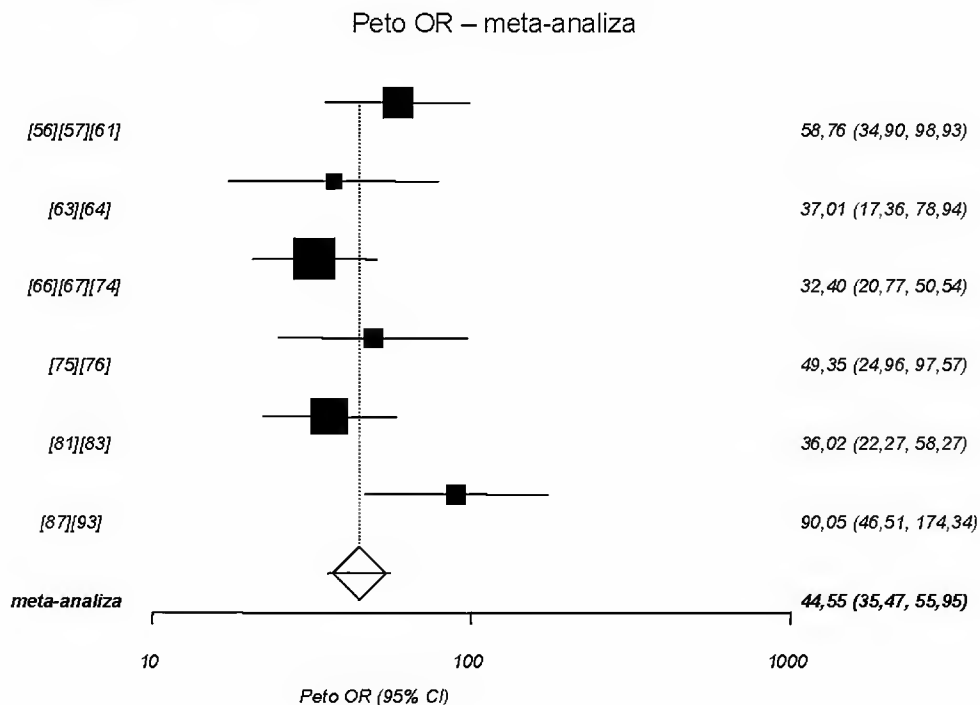
**Wykres 38. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytablej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



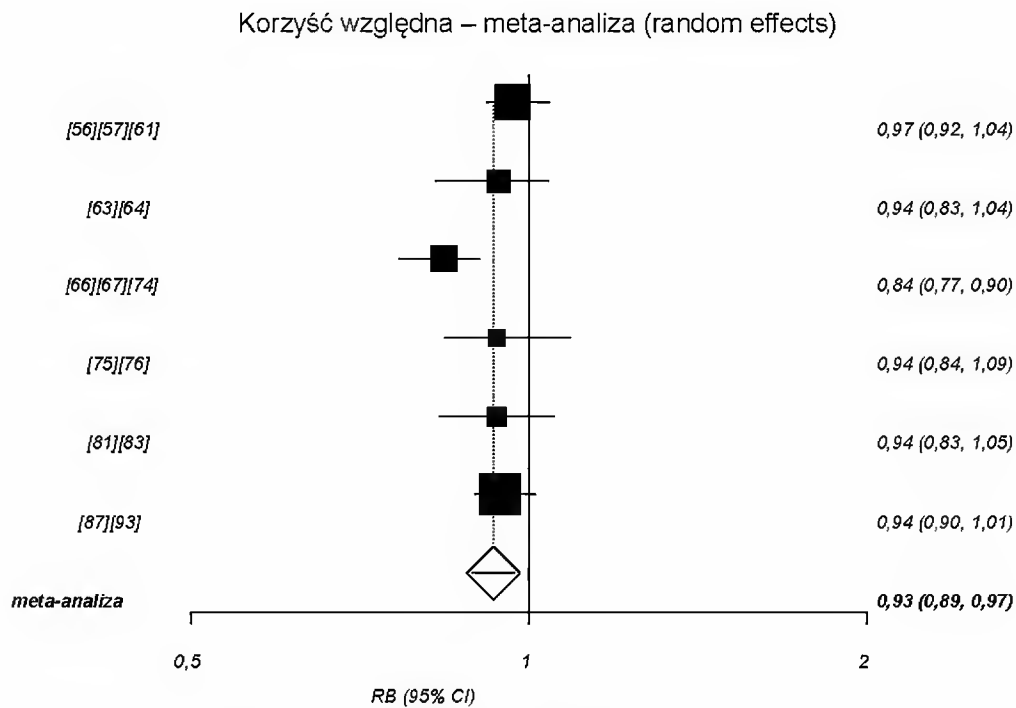
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



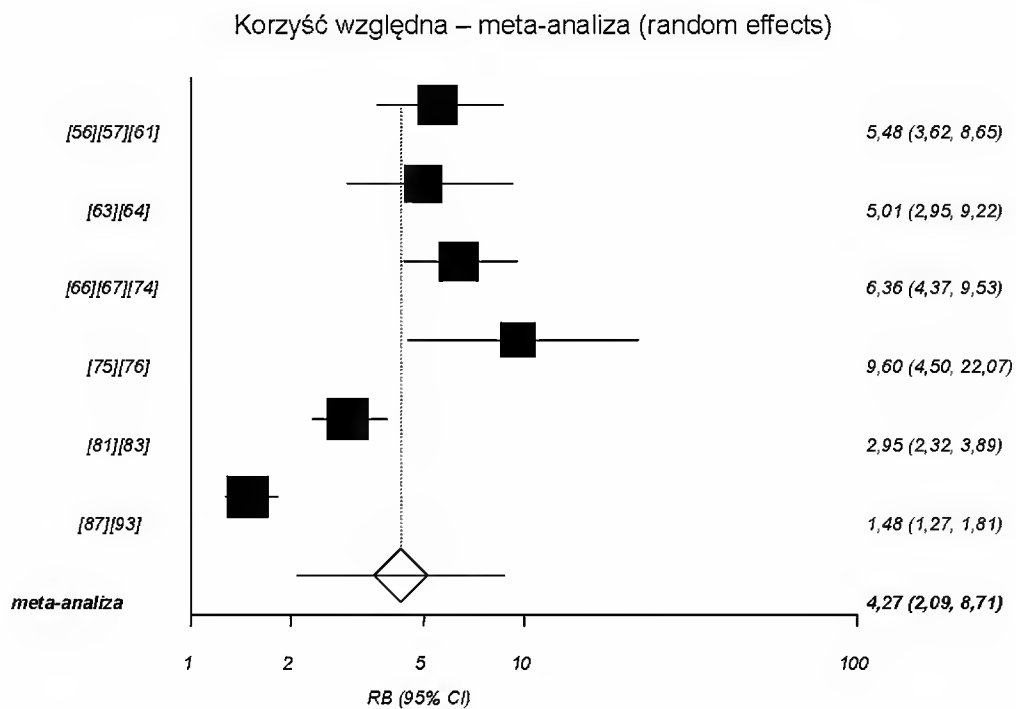
**Wykres 39. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



**Wykres 40. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



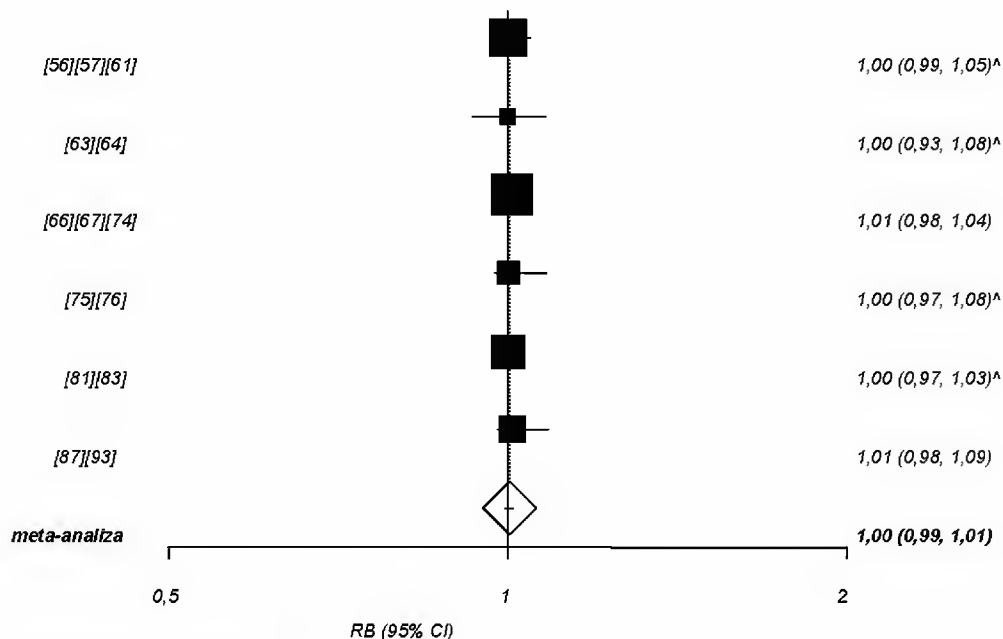
**Wykres 41. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



**Wykres 42. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

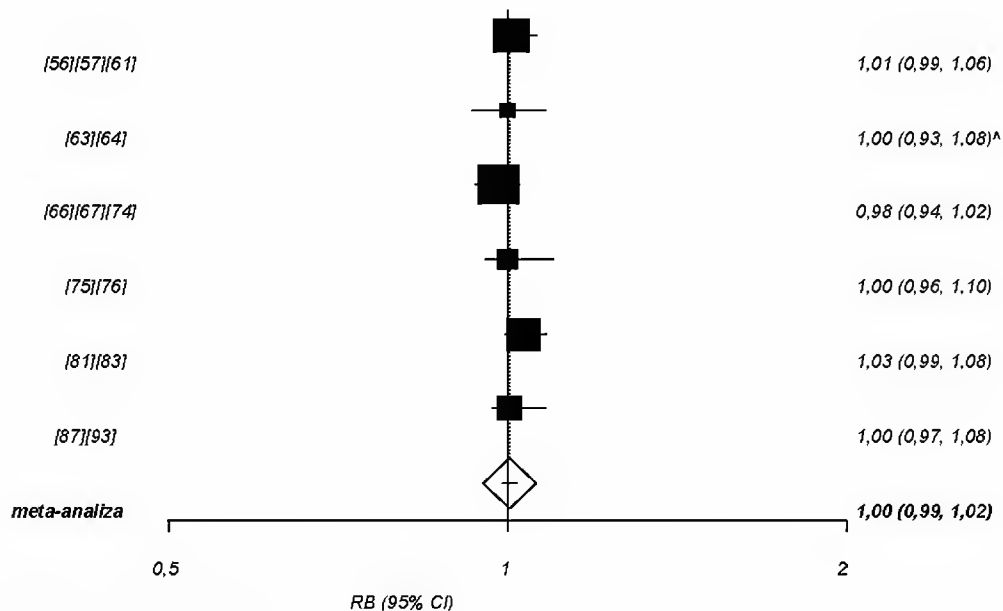
Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)



<sup>^</sup> obliczone metodą korekty zerowej.

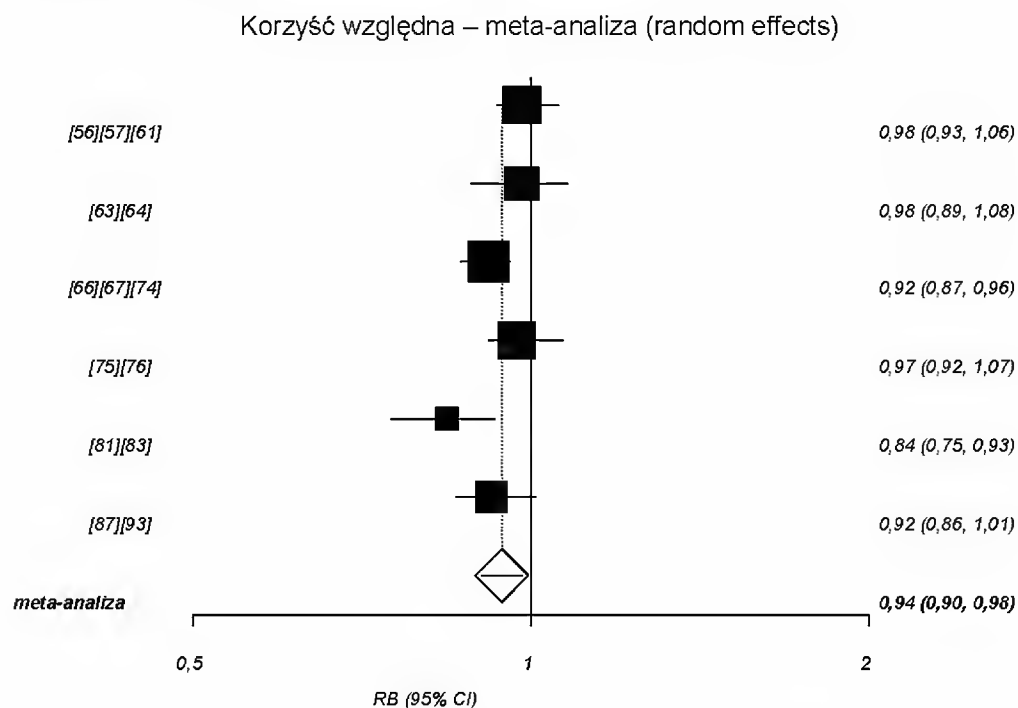
**Wykres 43. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytablej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)

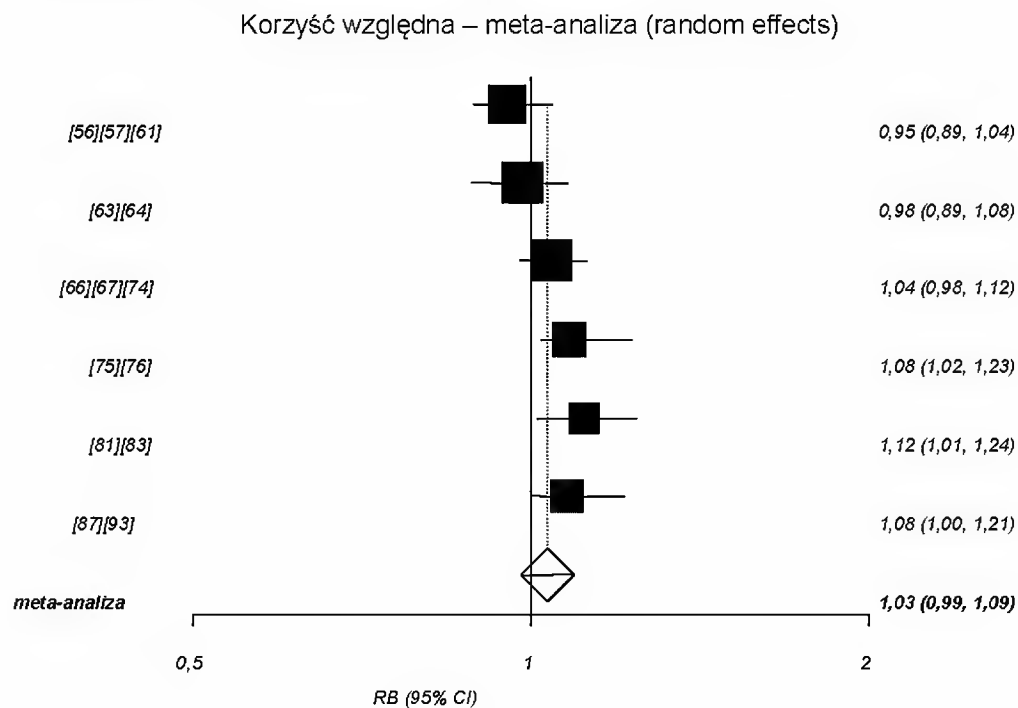


<sup>^</sup> obliczone metodą korekty zerowej.

**Wykres 44. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytablej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka**

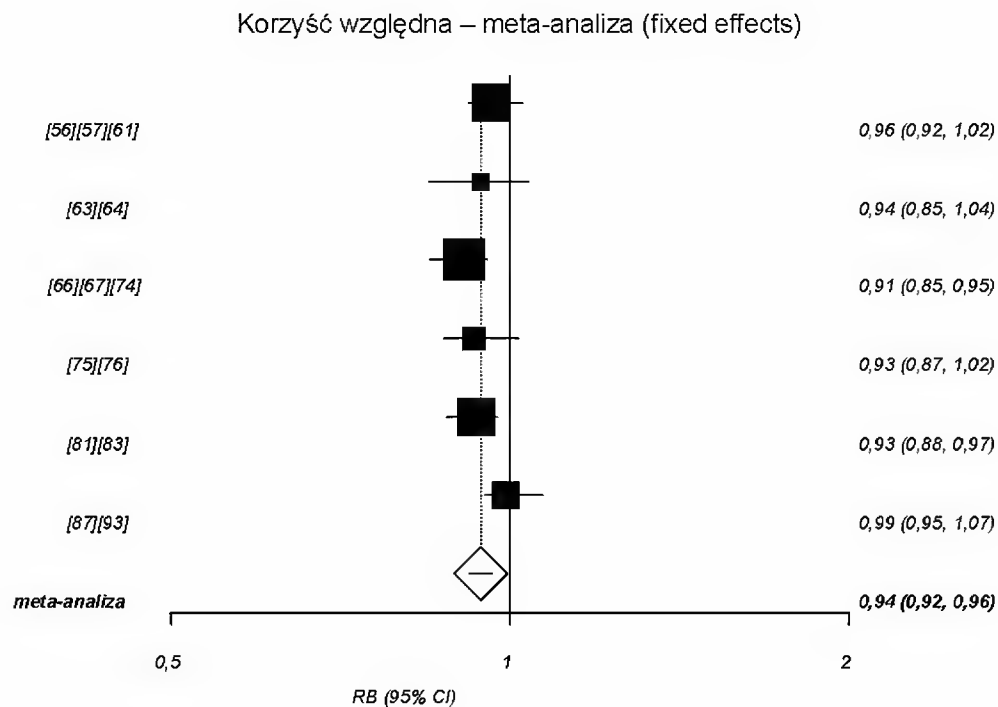
**PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

**Wykres 45. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytamej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

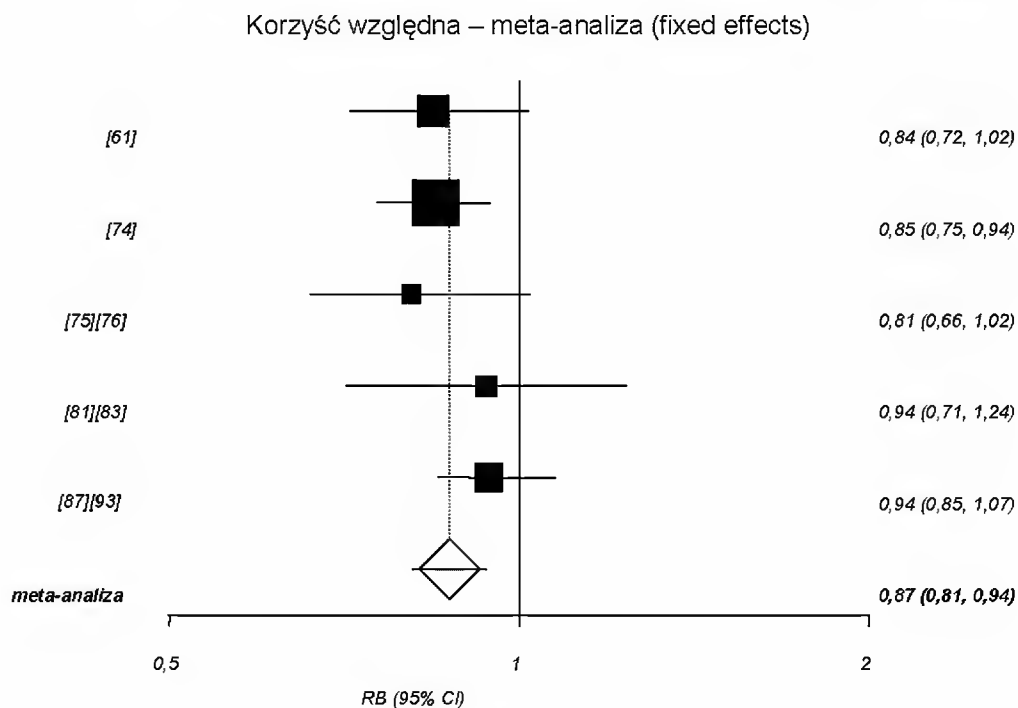


**Wykres 46. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytamej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

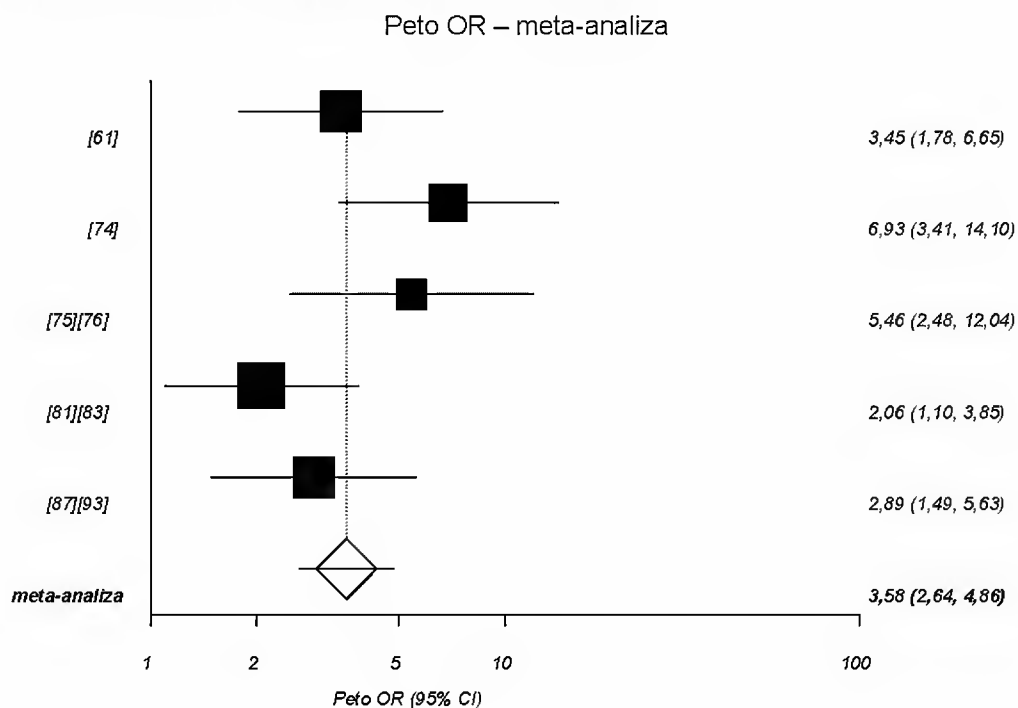
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



**Wykres 47. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytablej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

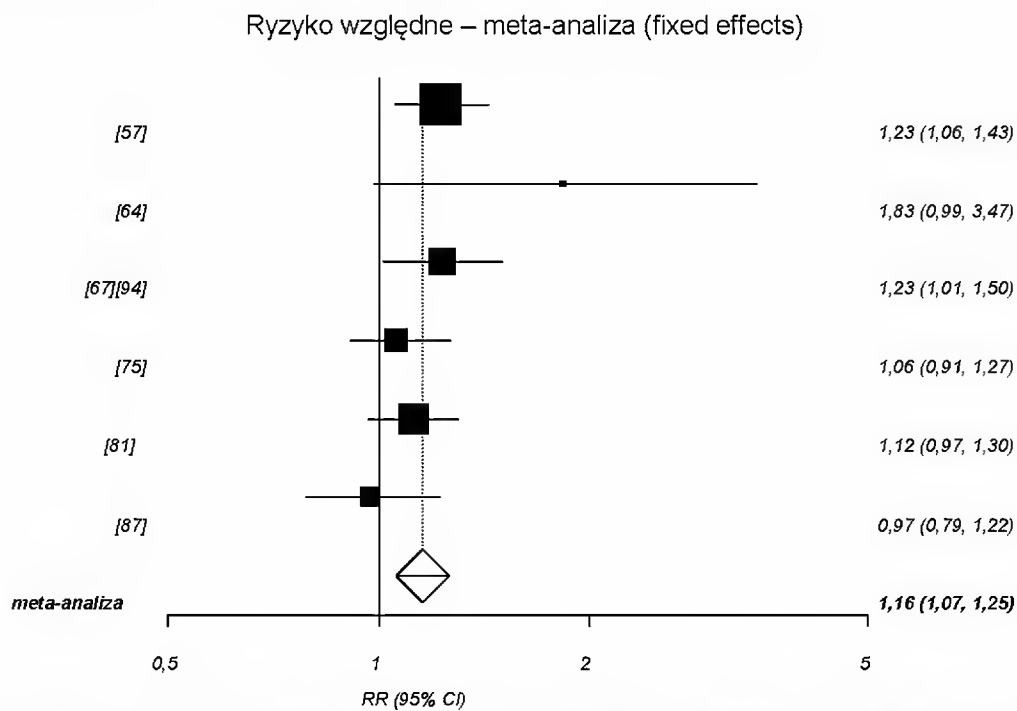


**Wykres 48. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytablej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka**

**PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

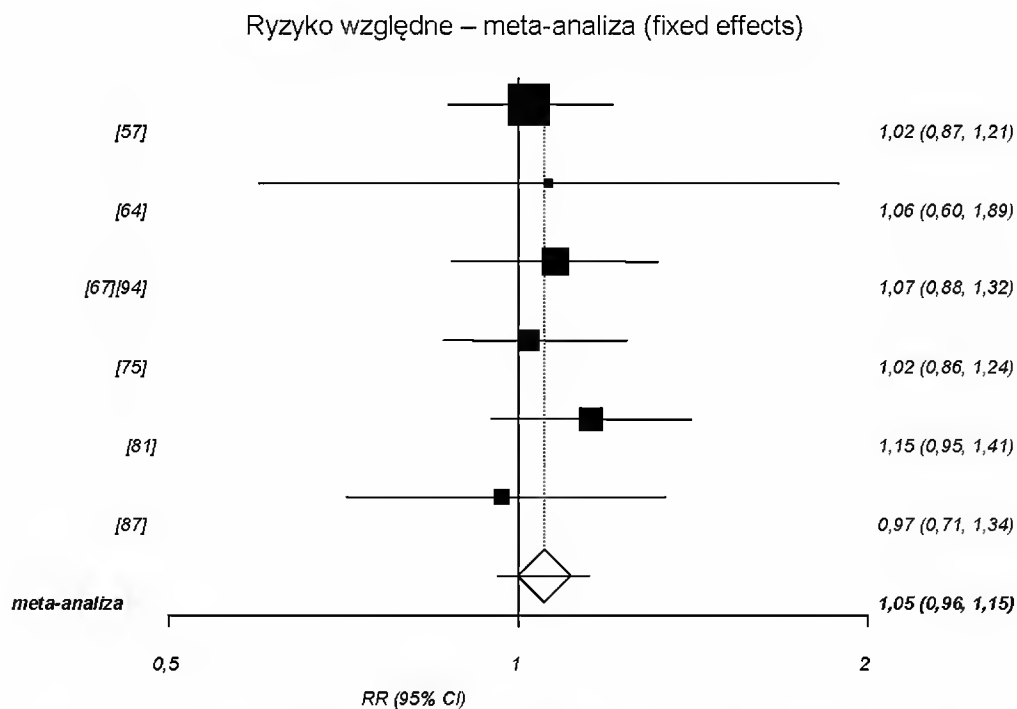
**Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej**

**Wykres 49. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki.**

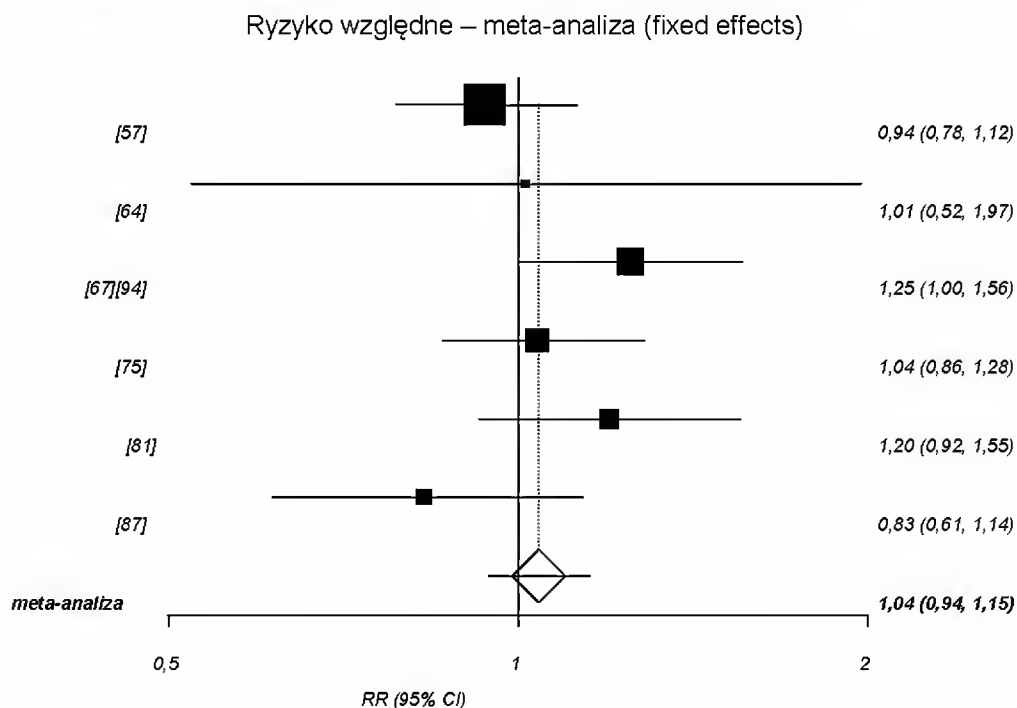


**Wykres 50. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki.**

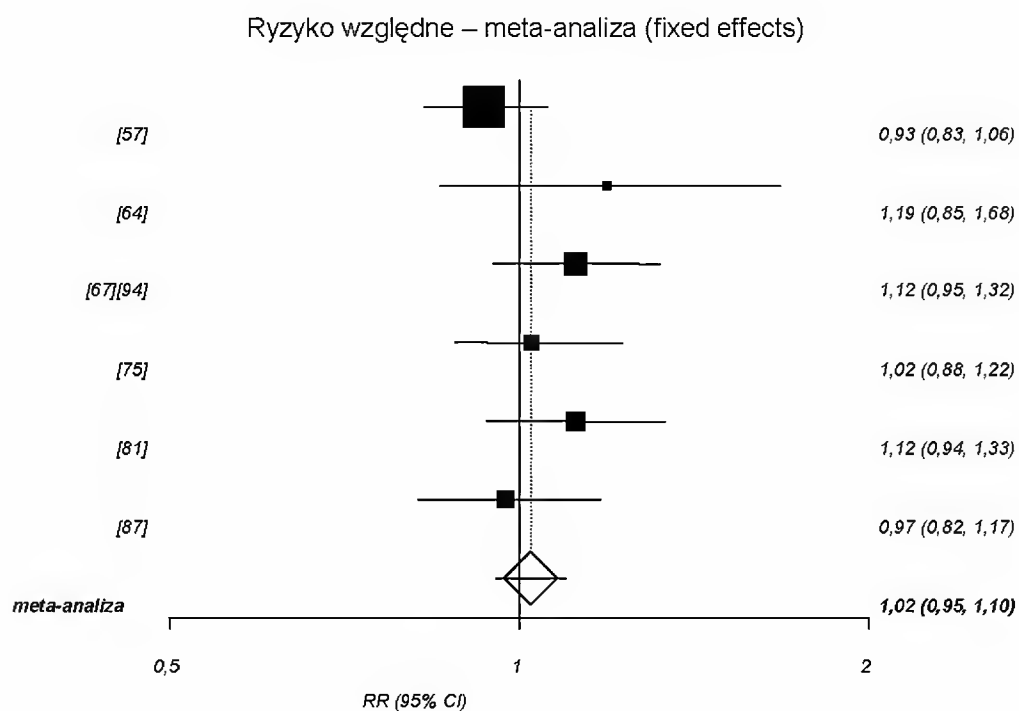
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



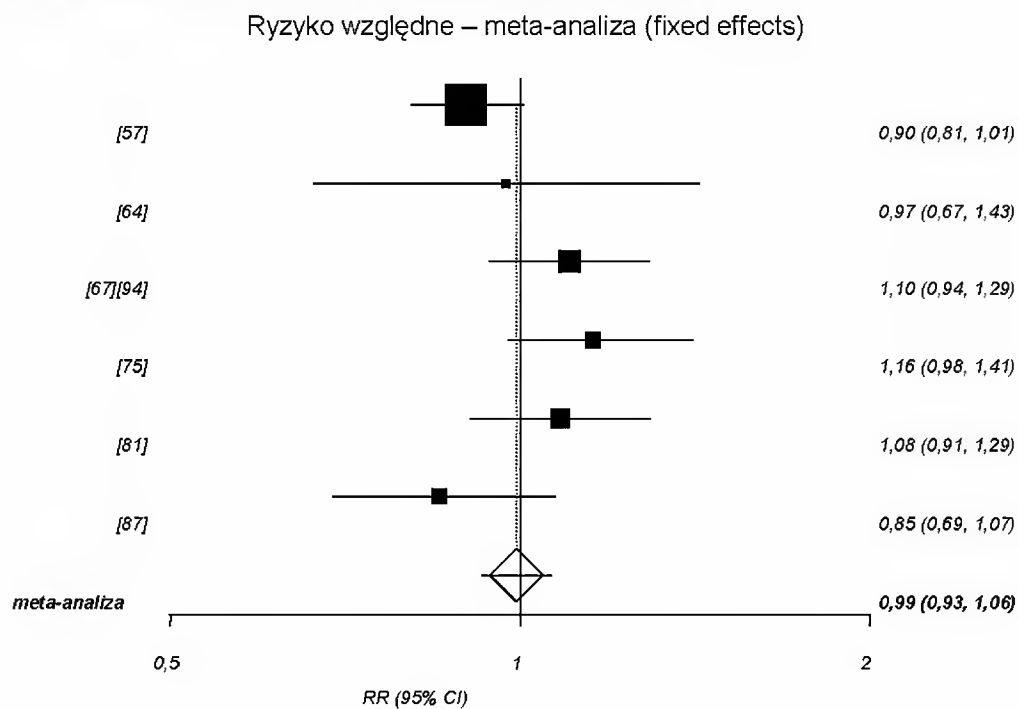
**Wykres 51. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.**



**Wykres 52. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki.**



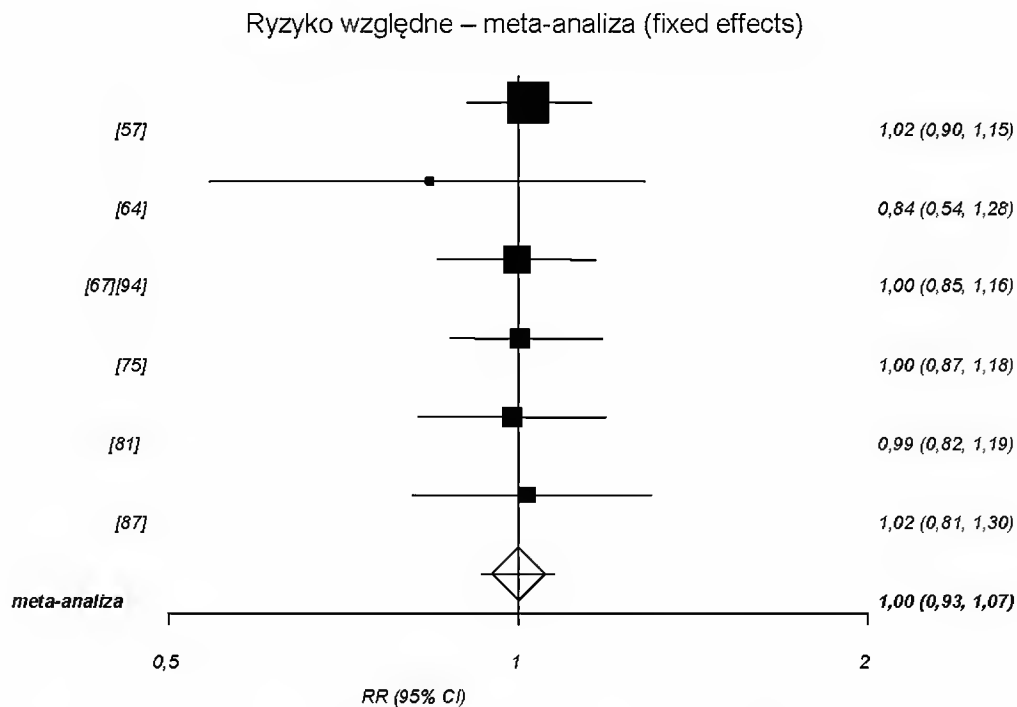
**Wykres 53. Ryzyko wystąpienia zacerwienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki.**



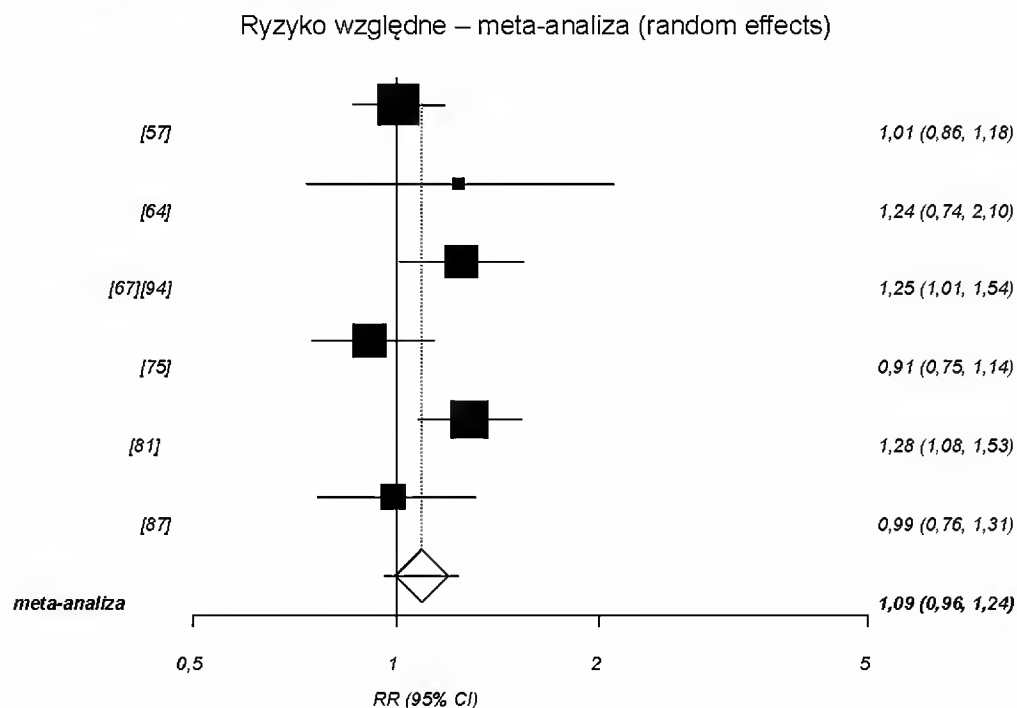
**Wykres 54. Ryzyko wystąpienia zacerwienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.**



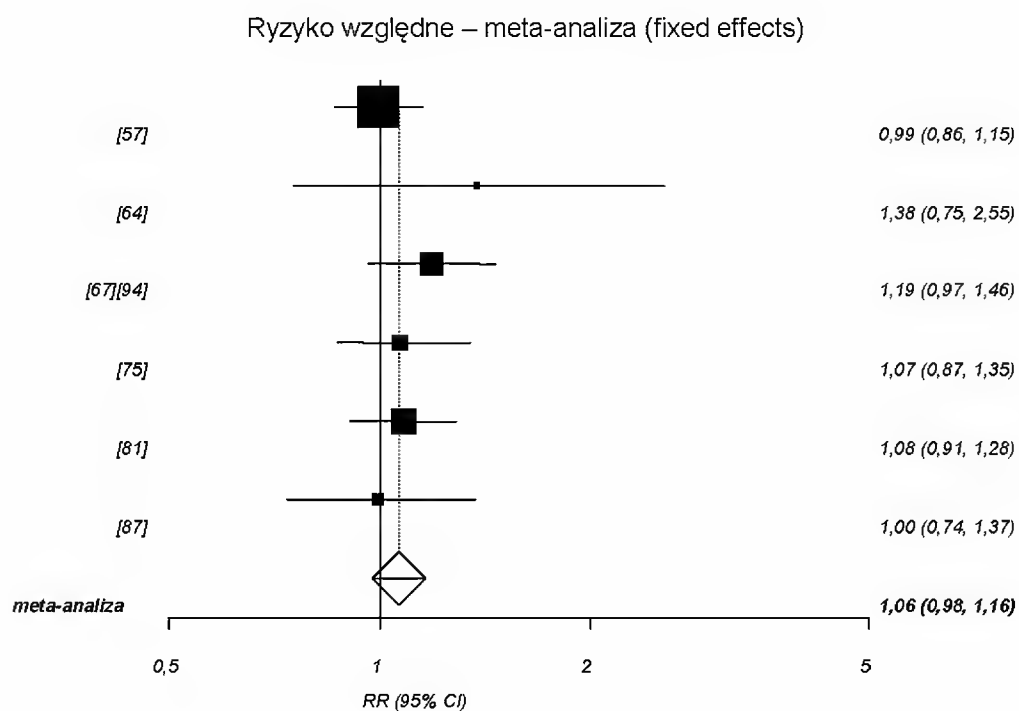
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



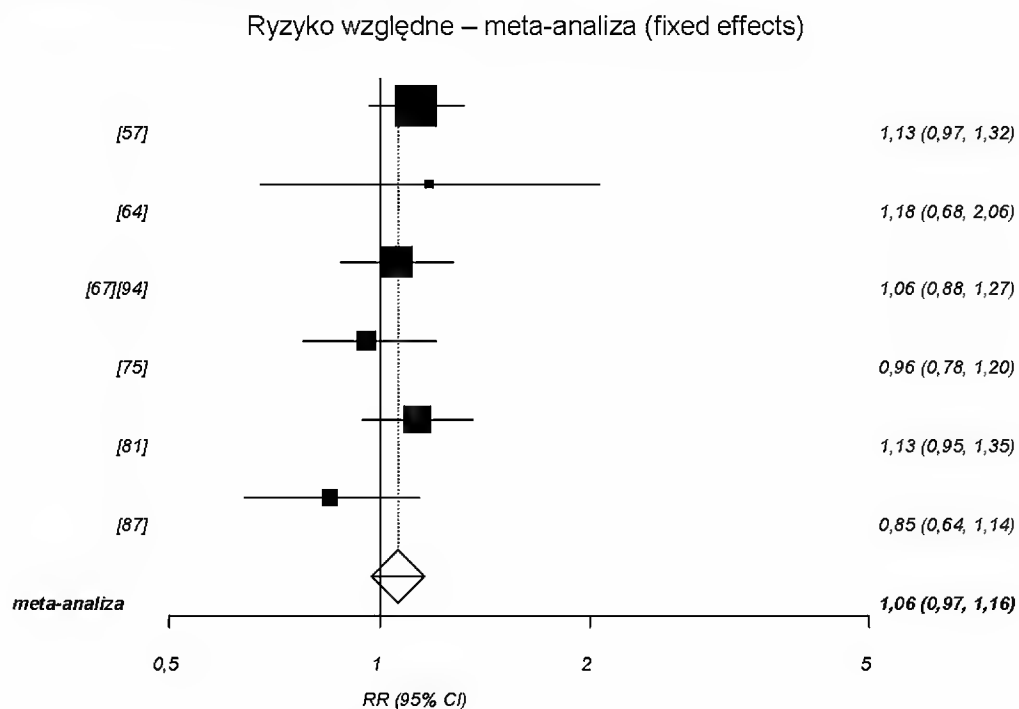
**Wykres 55. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki.**



**Wykres 56. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki.**

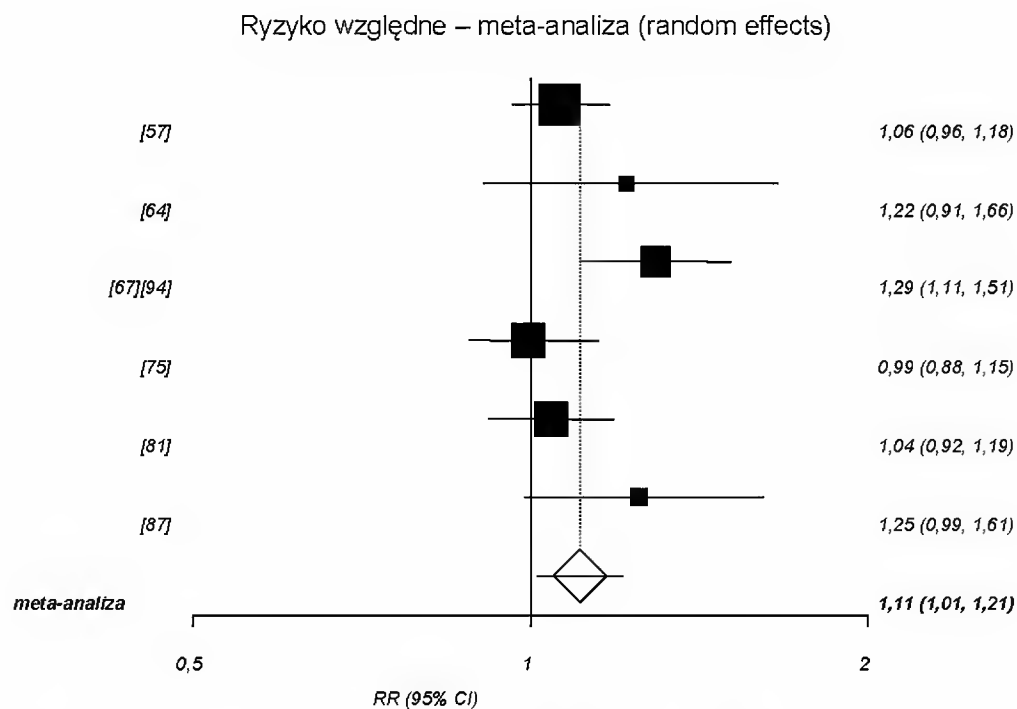


**Wykres 57. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.**

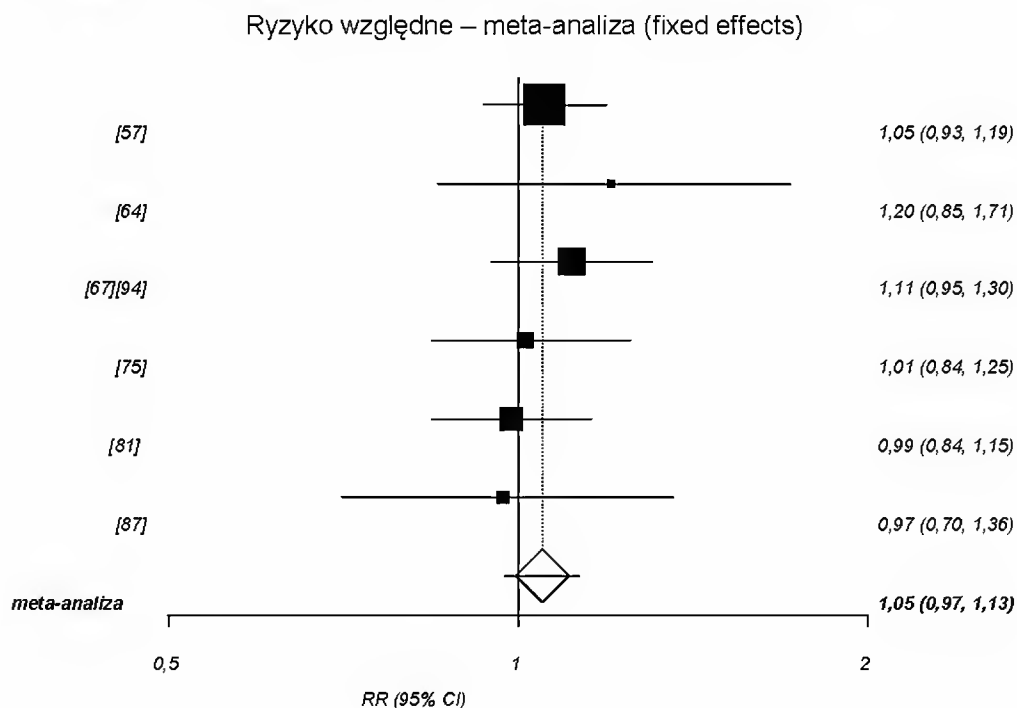


**Wykres 58. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki.**

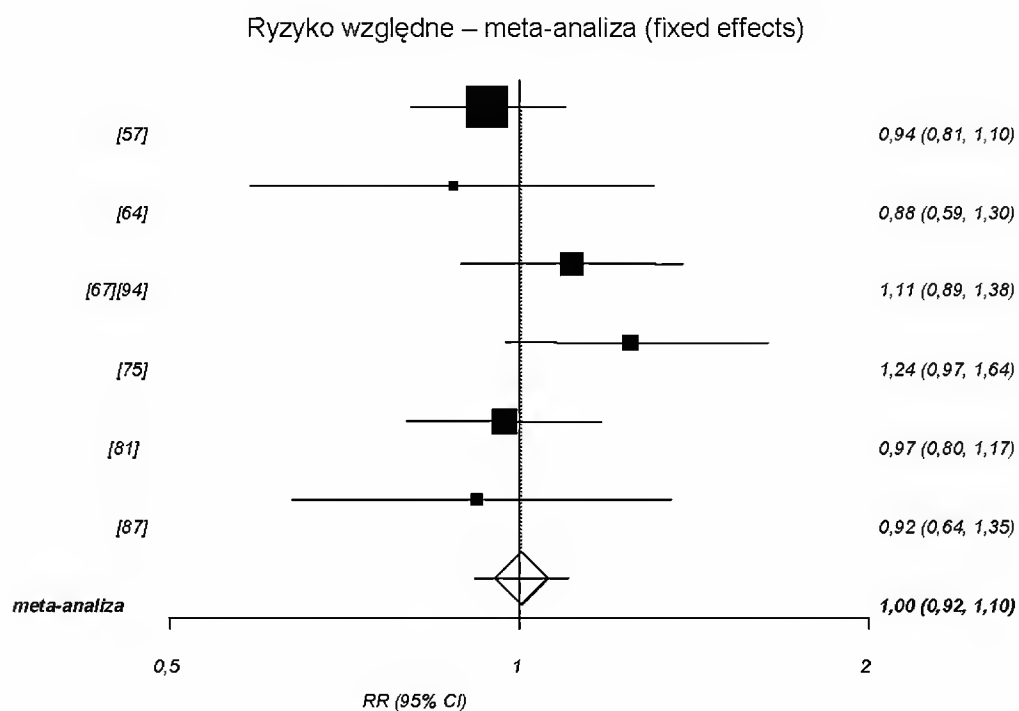
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



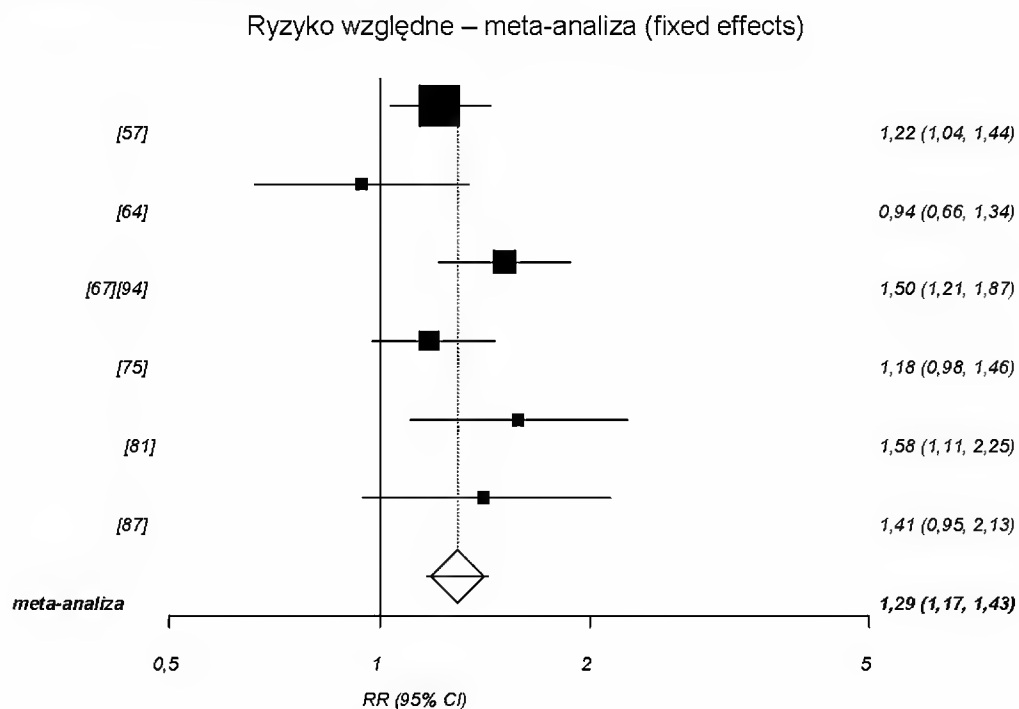
**Wykres 59. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki.**



**Wykres 60. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.**

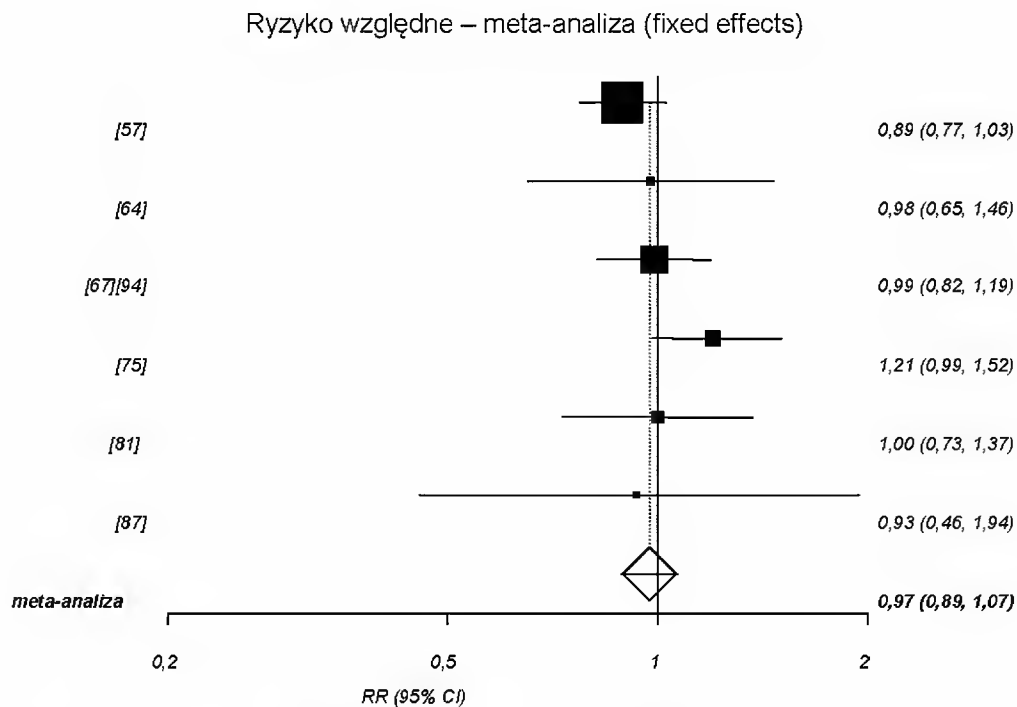


**Wykres 61. Ryzyko wystąpienia gorączki  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki.**

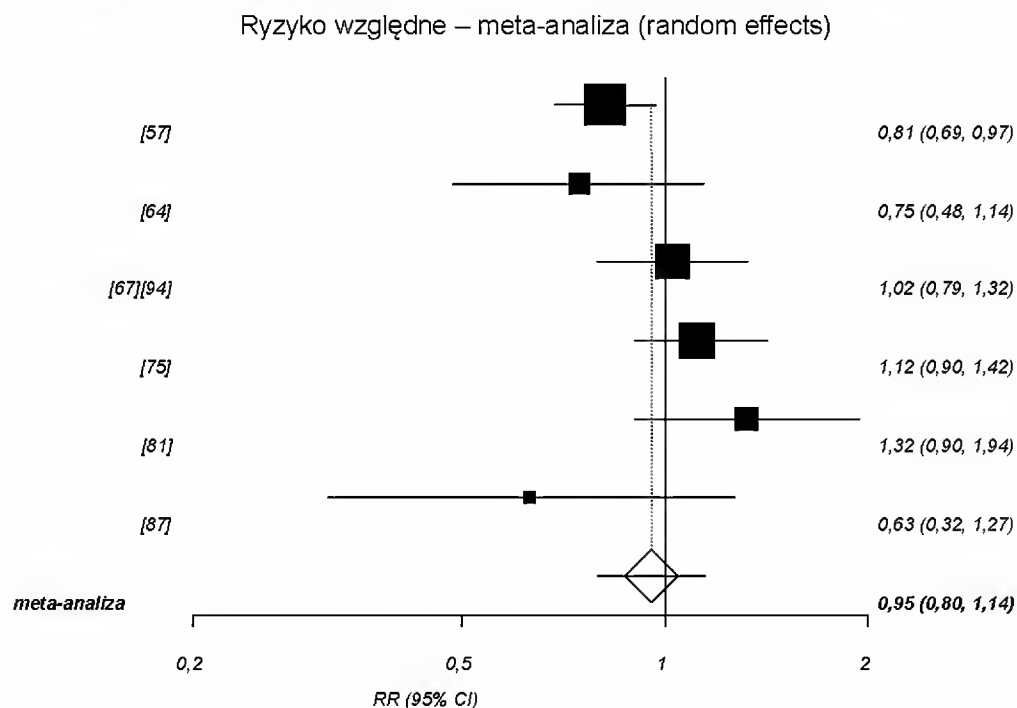


**Wykres 62. Ryzyko wystąpienia gorączki  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki.**

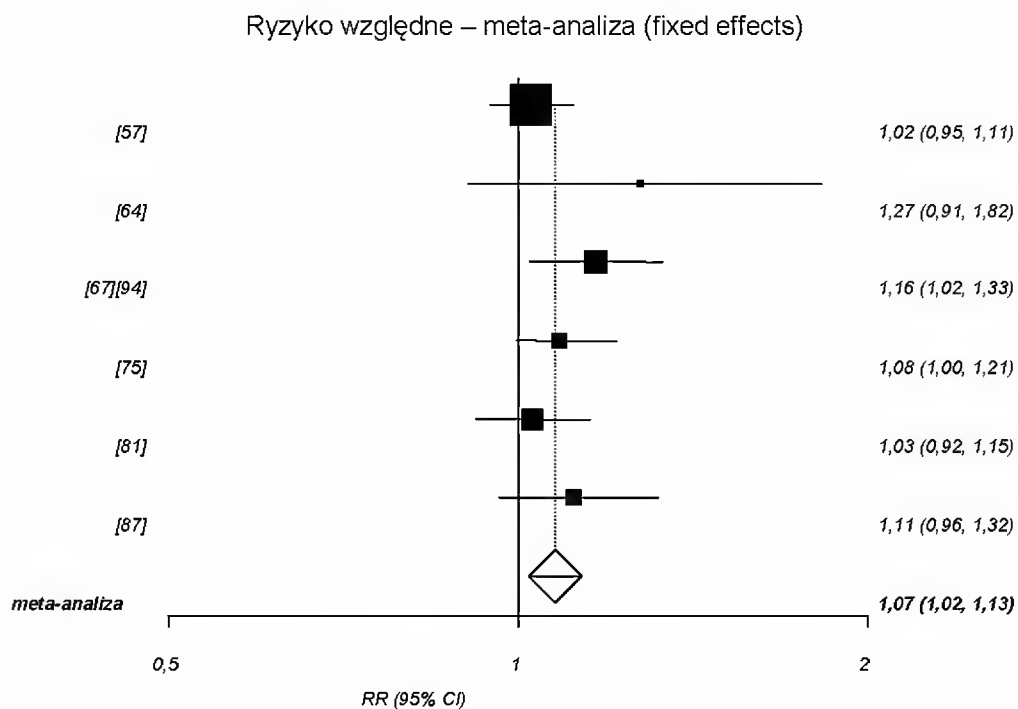
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



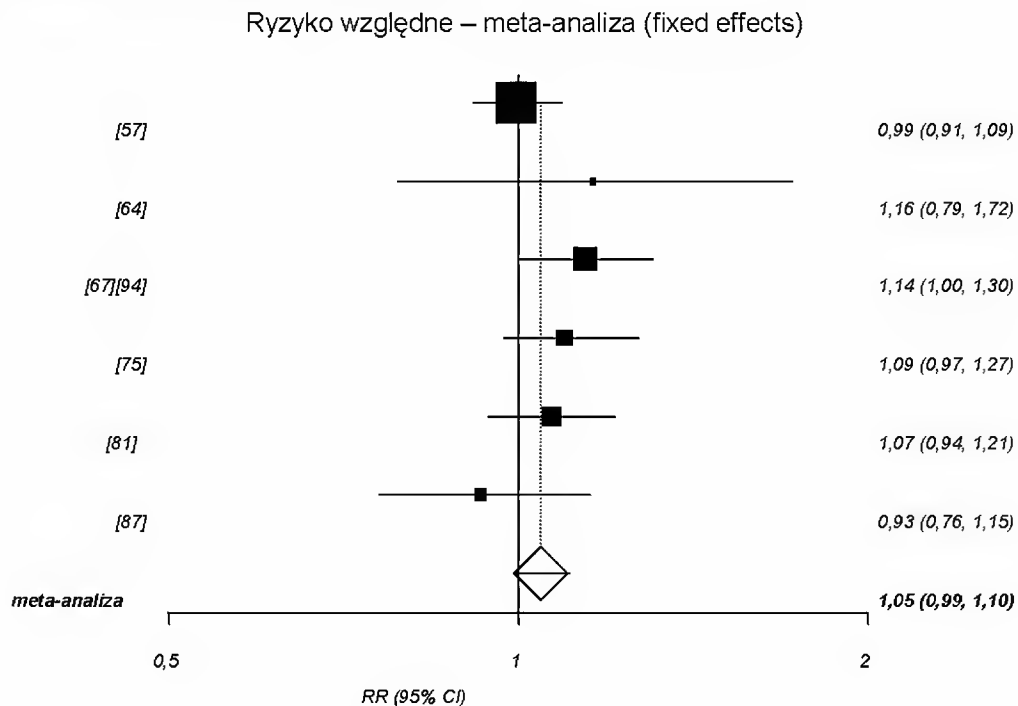
**Wykres 63. Ryzyko wystąpienia gorączki  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.**



**Wykres 64. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki.**

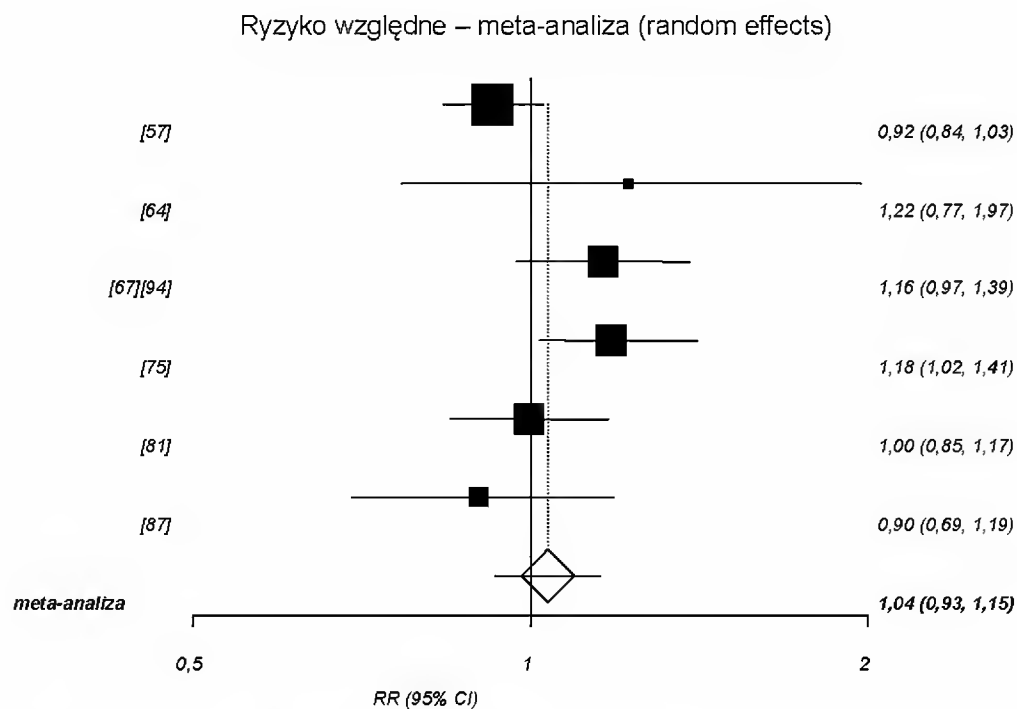


**Wykres 65. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki.**

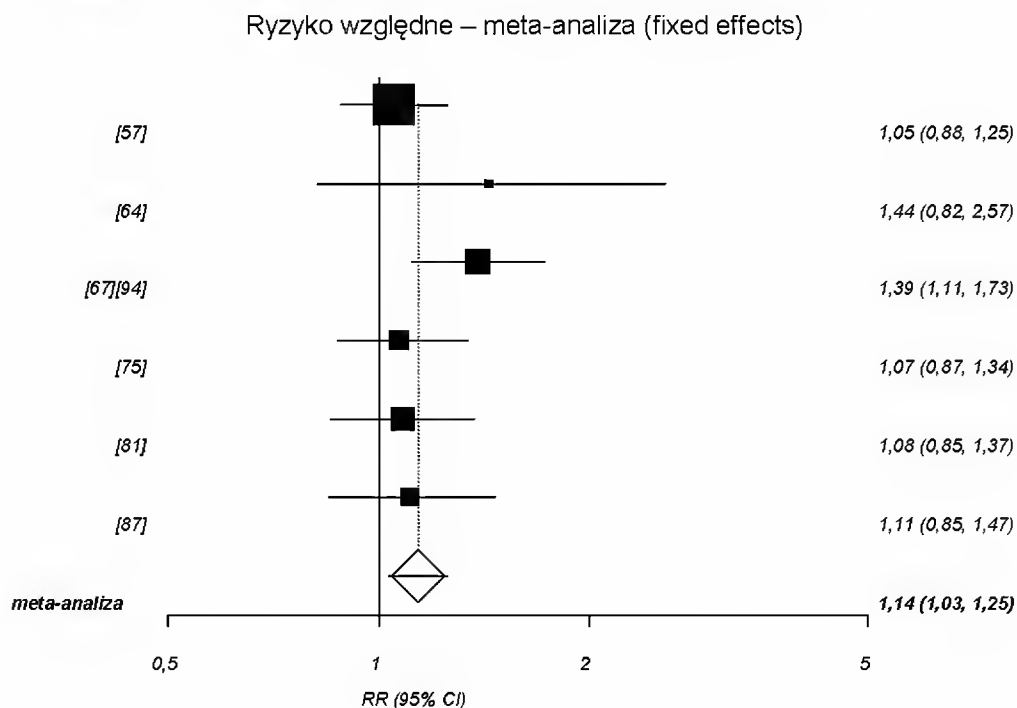


**Wykres 66. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.**

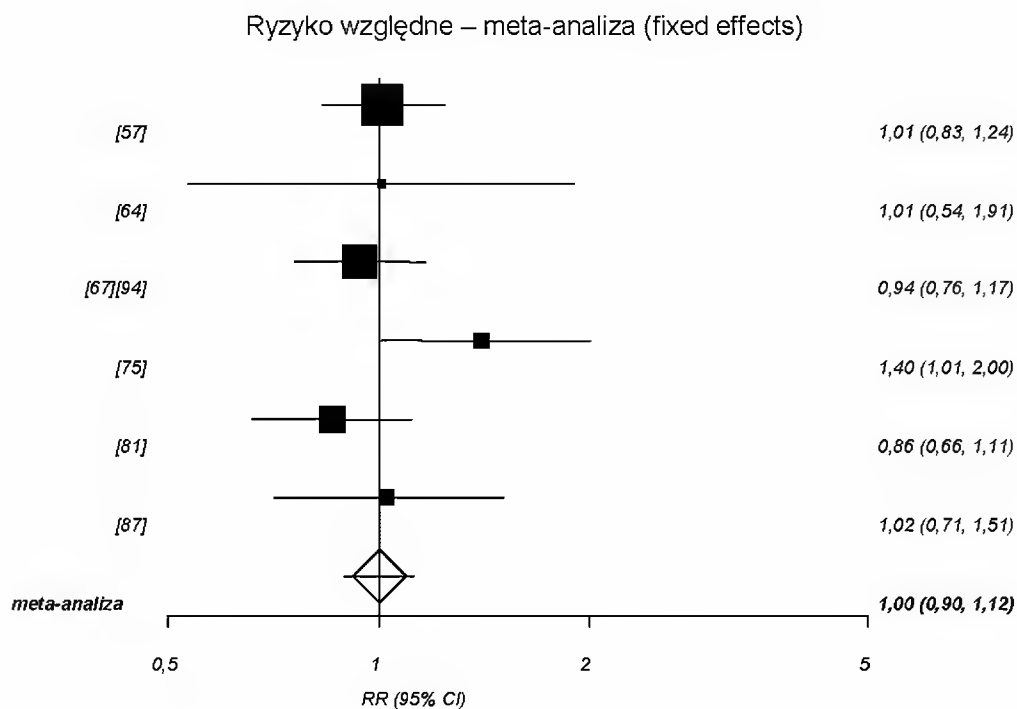
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



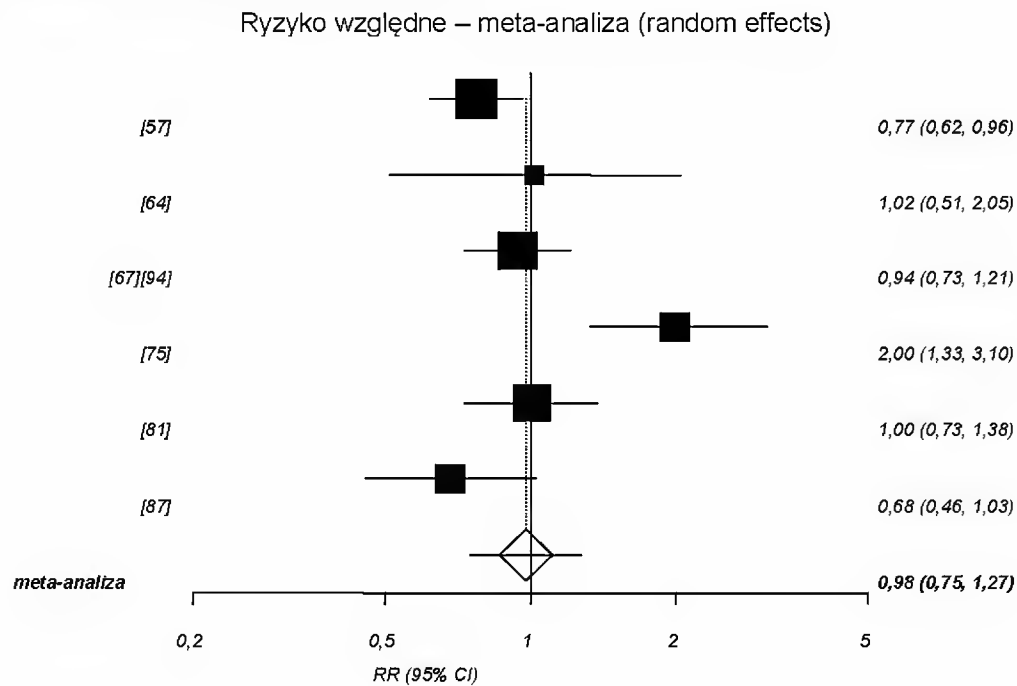
**Wykres 67. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki.**



**Wykres 68. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki.**



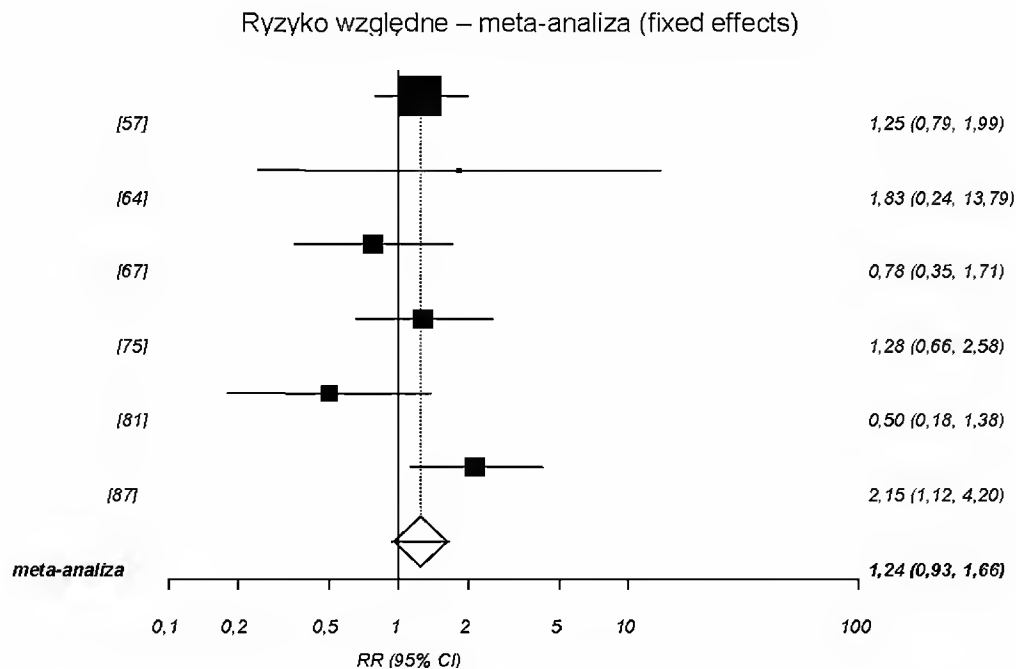
**Wykres 69. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki.**



**Wykres 70. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 3-5 miesięcy po 3 dawkach szczepionki.**

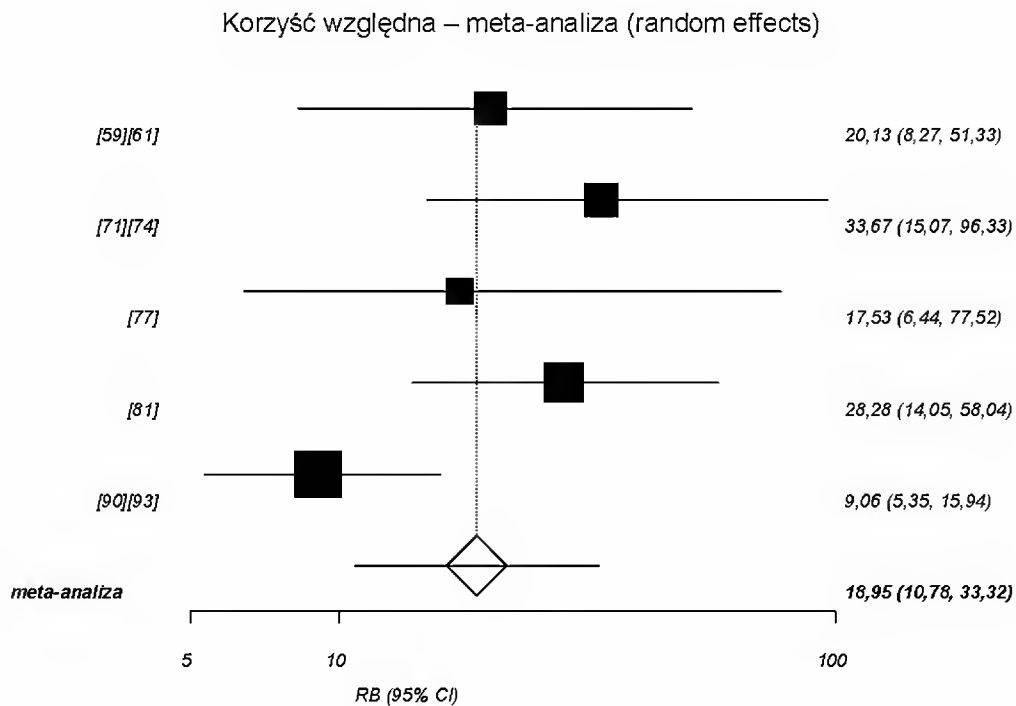


Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



### Analiza immunogenności szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

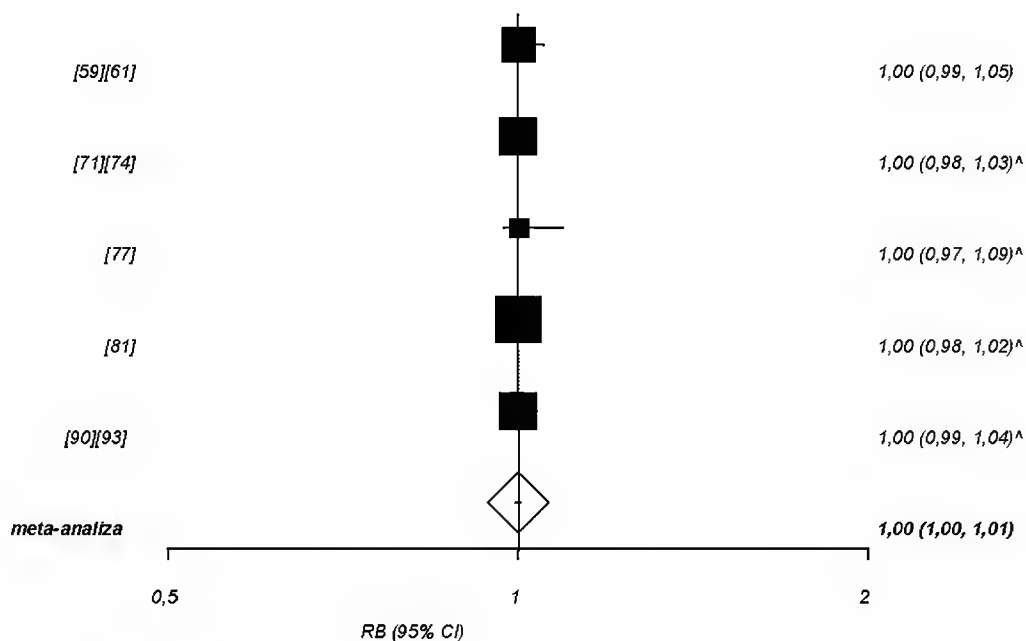
Wykres 71. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



Wykres 72. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał

**przeciwno pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

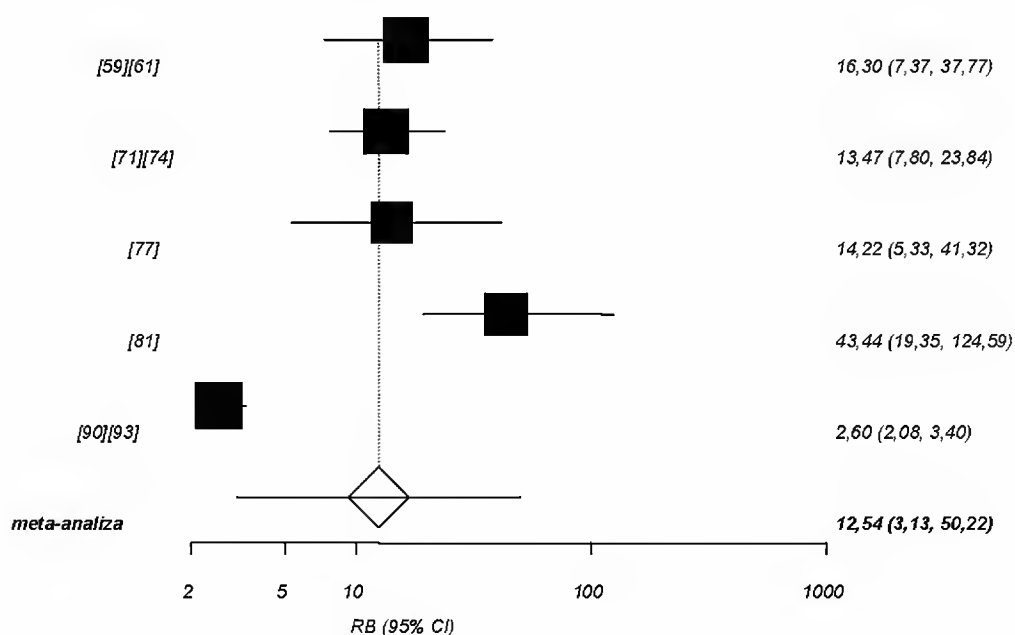
Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)



<sup>^</sup> obliczone metodą korekty zerowej.

**Wykres 73. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwno pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

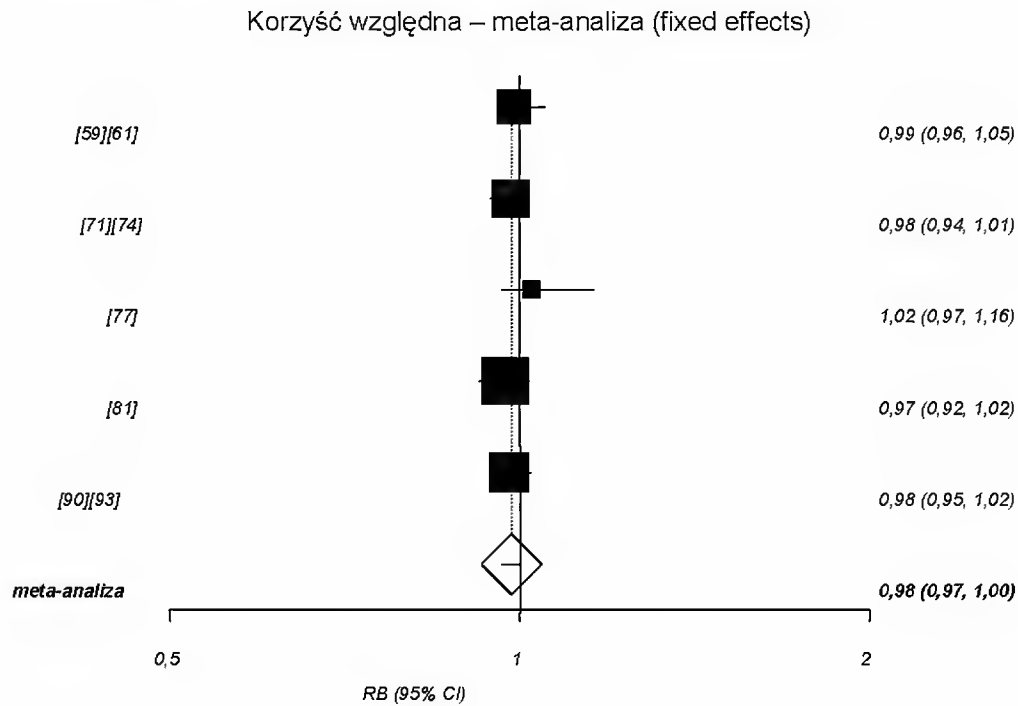
Korzyść względna – meta-analiza (random effects)



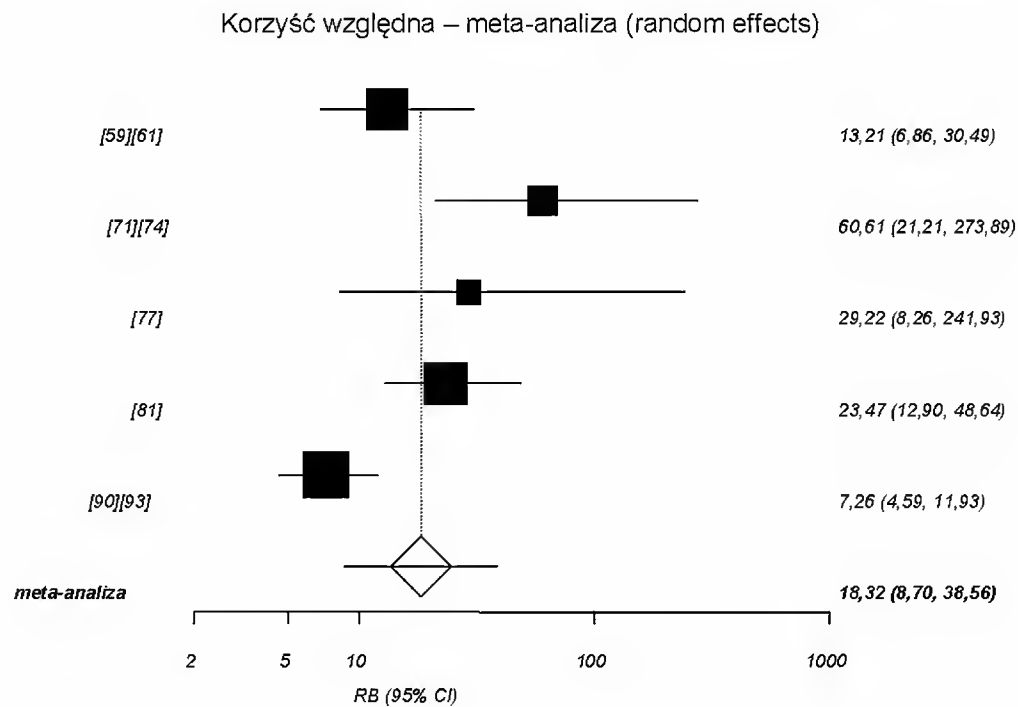
**Wykres 74. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwno pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7,**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

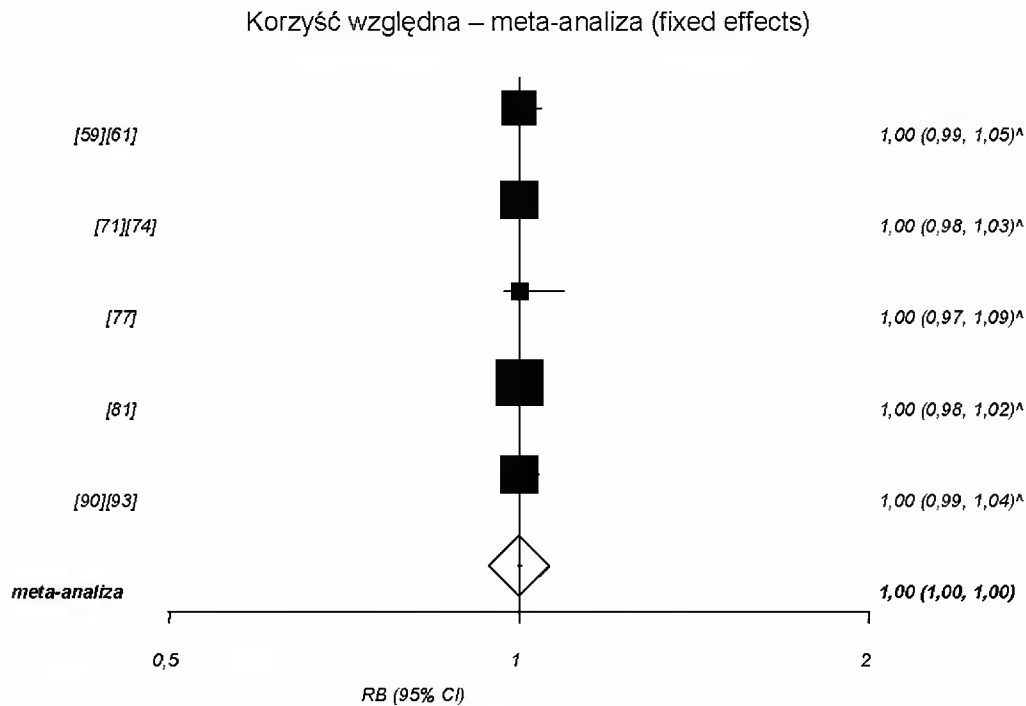


**Wykres 75. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PH1D-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



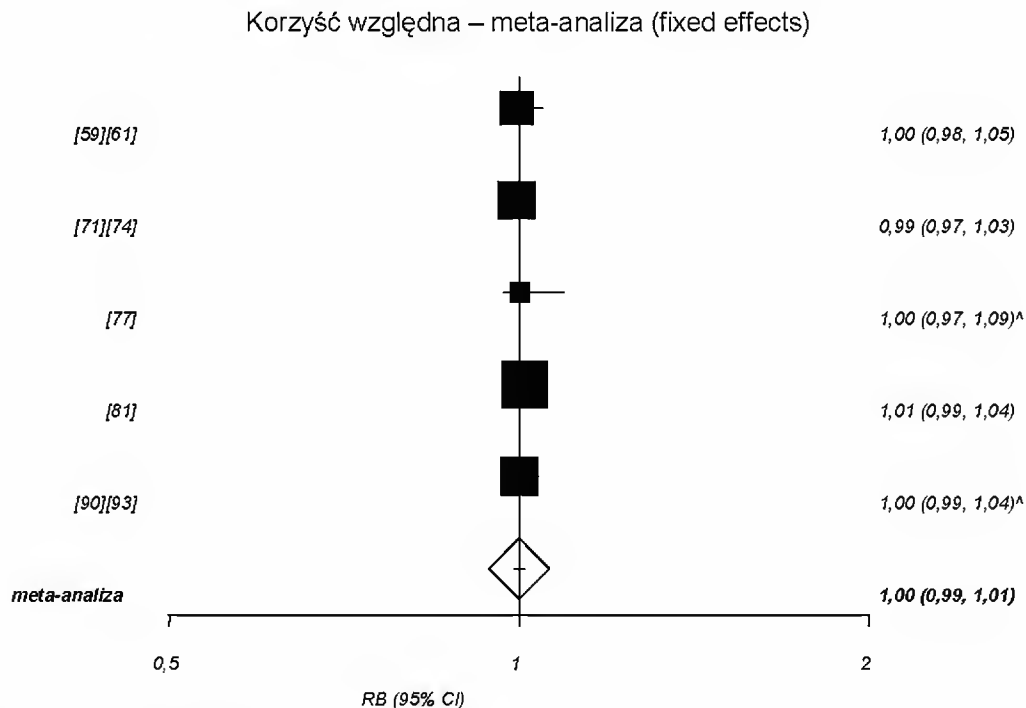
**Wykres 76. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał**

**przeciwno pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



<sup>^</sup> obliczone metodą korekty zerowej.

**Wykres 77. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  przeciwciał przeciwno pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

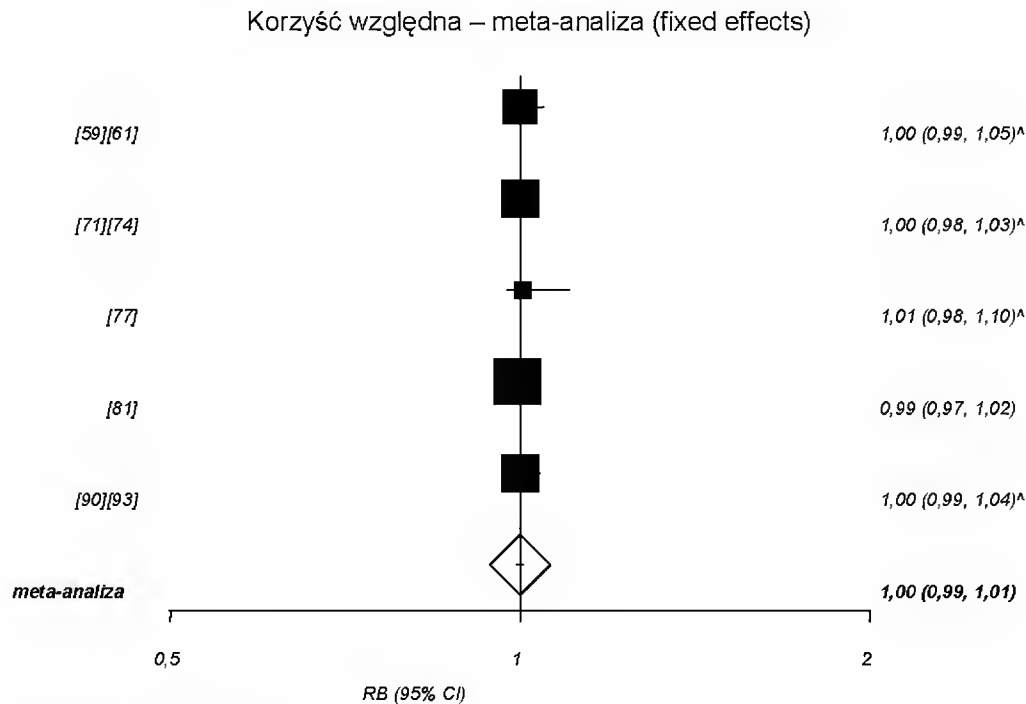


<sup>^</sup> obliczone metodą korekty zerowej.

**Wykres 78. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  przeciwciał przeciwno pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka**

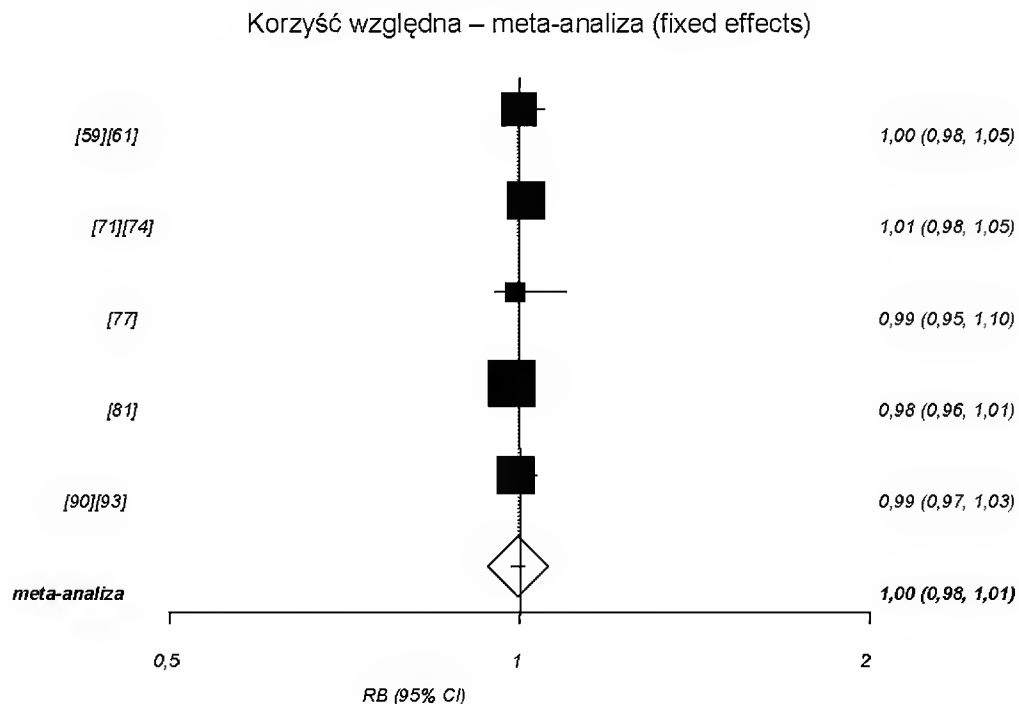
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

**PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

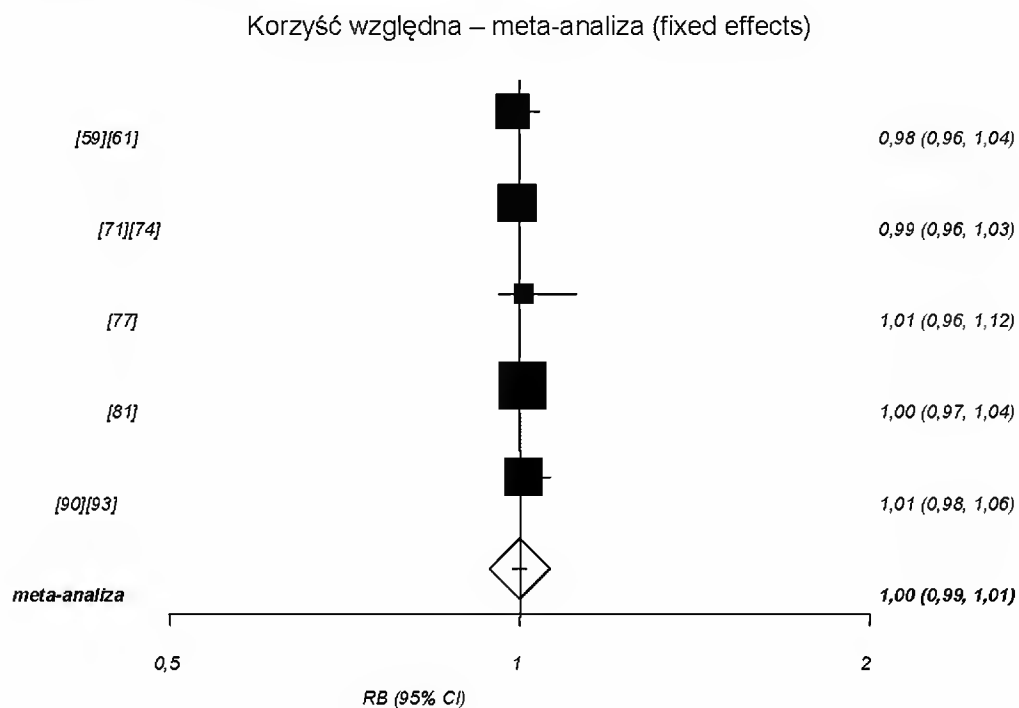


<sup>^</sup> obliczone metodą korekty zerowej.

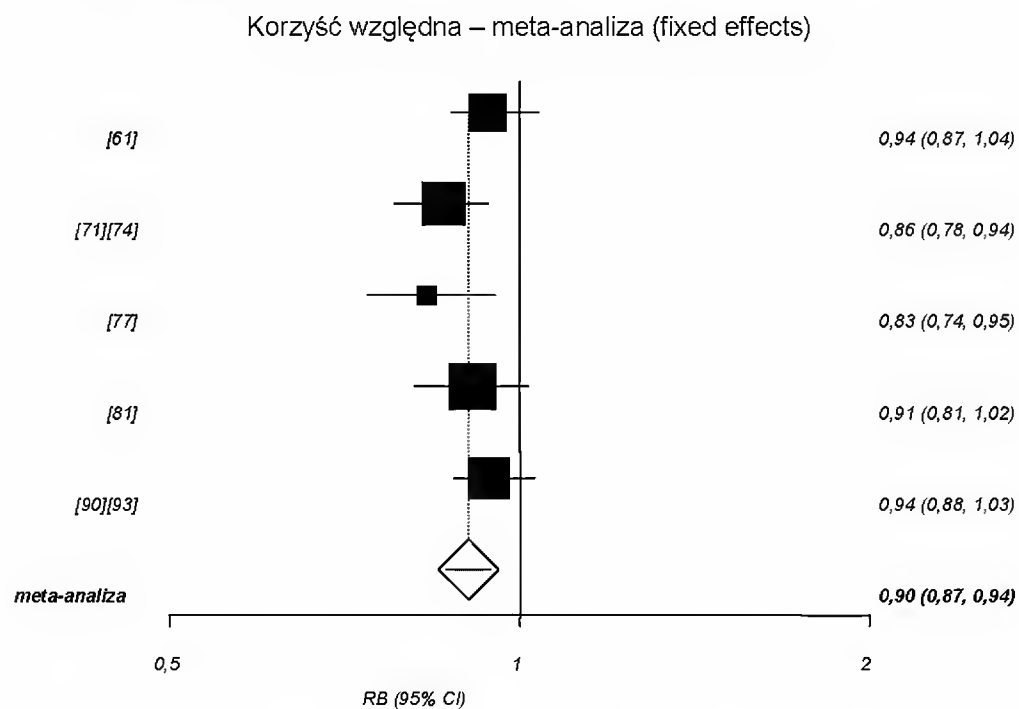
**Wykres 79. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



**Wykres 80. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka**

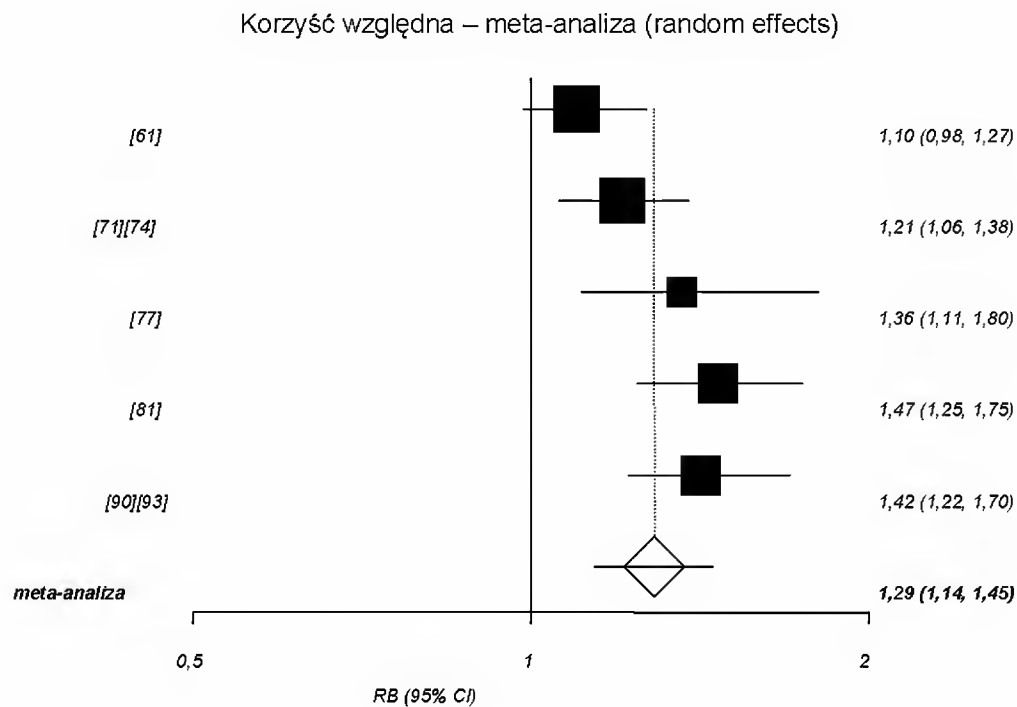
**PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

**Wykres 81. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

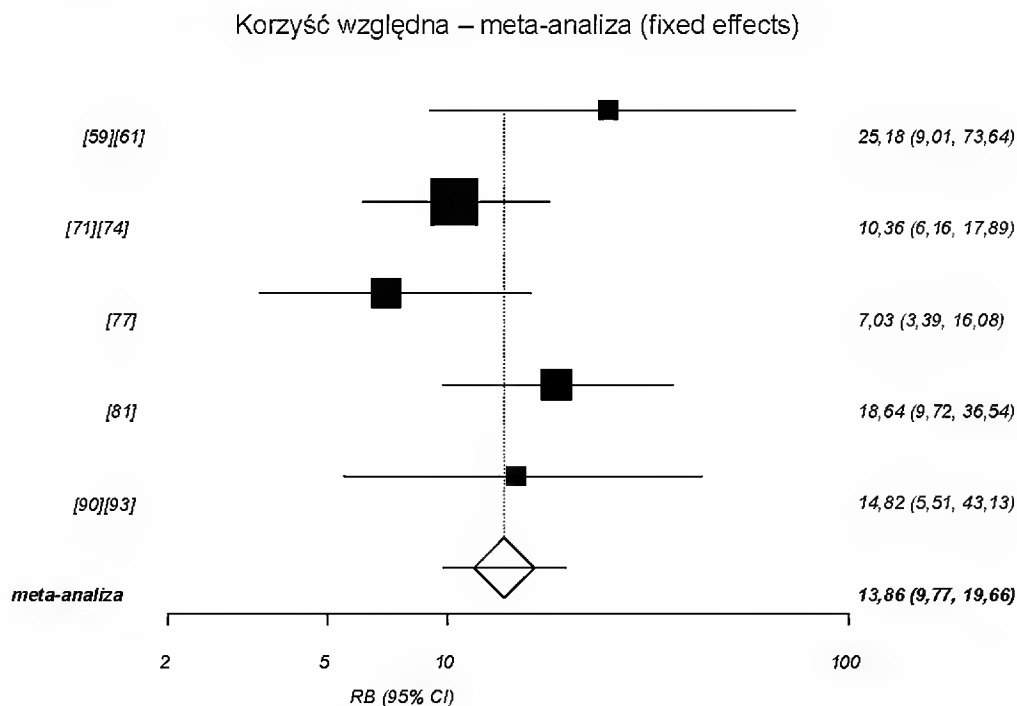


**Wykres 82. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

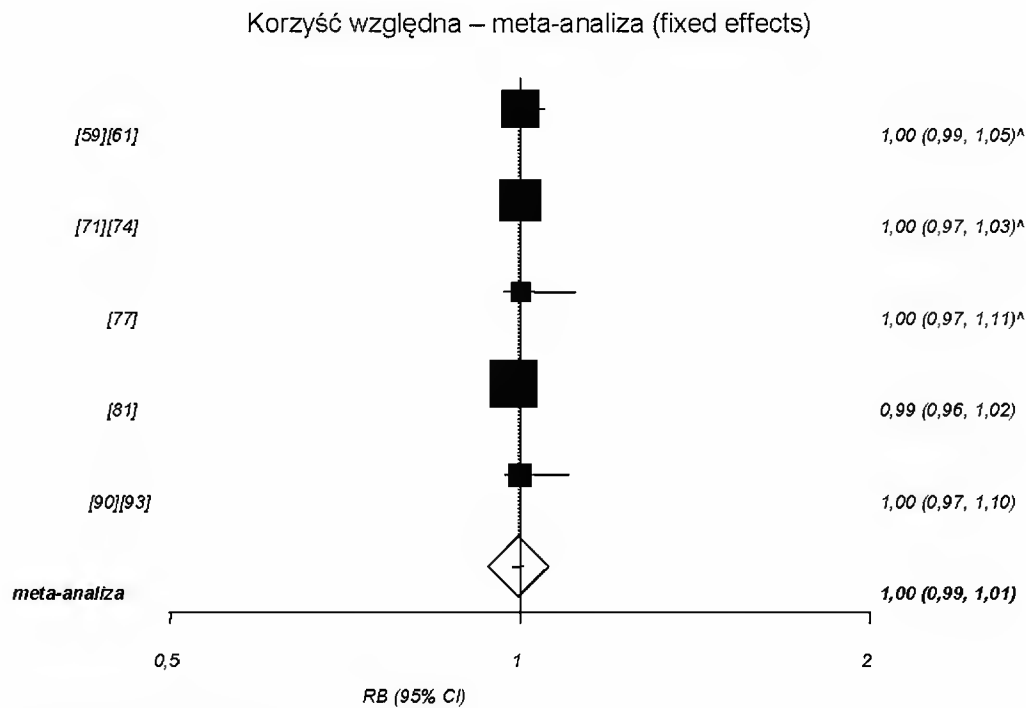
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



**Wykres 83. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytablej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

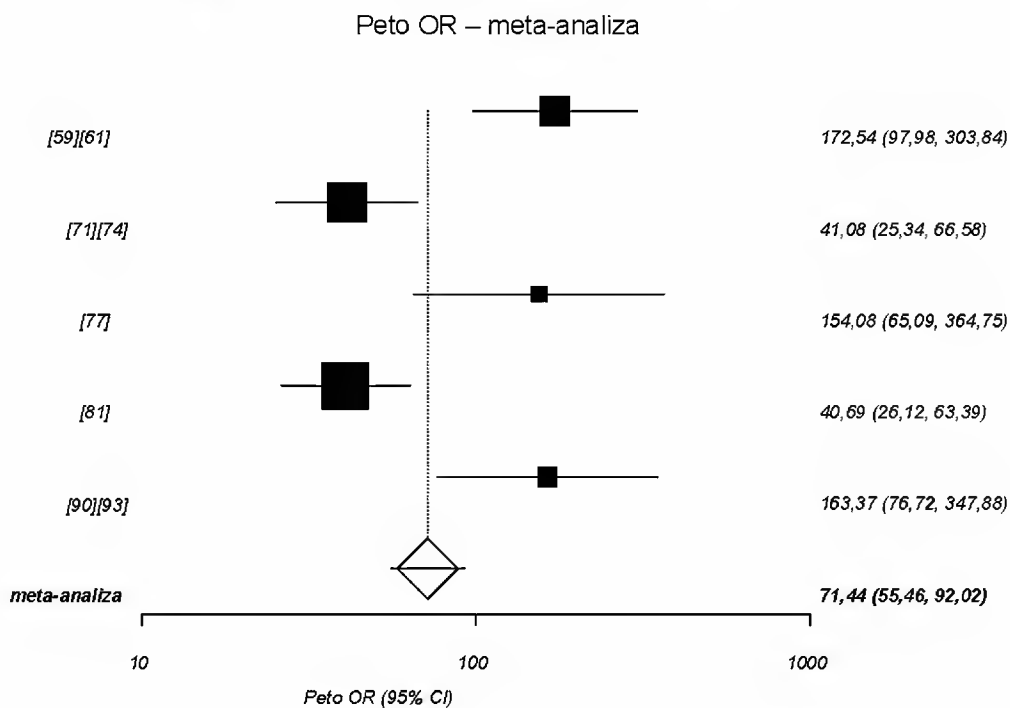


**Wykres 84. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytablej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



<sup>^</sup> obliczone metodą korekty zerowej.

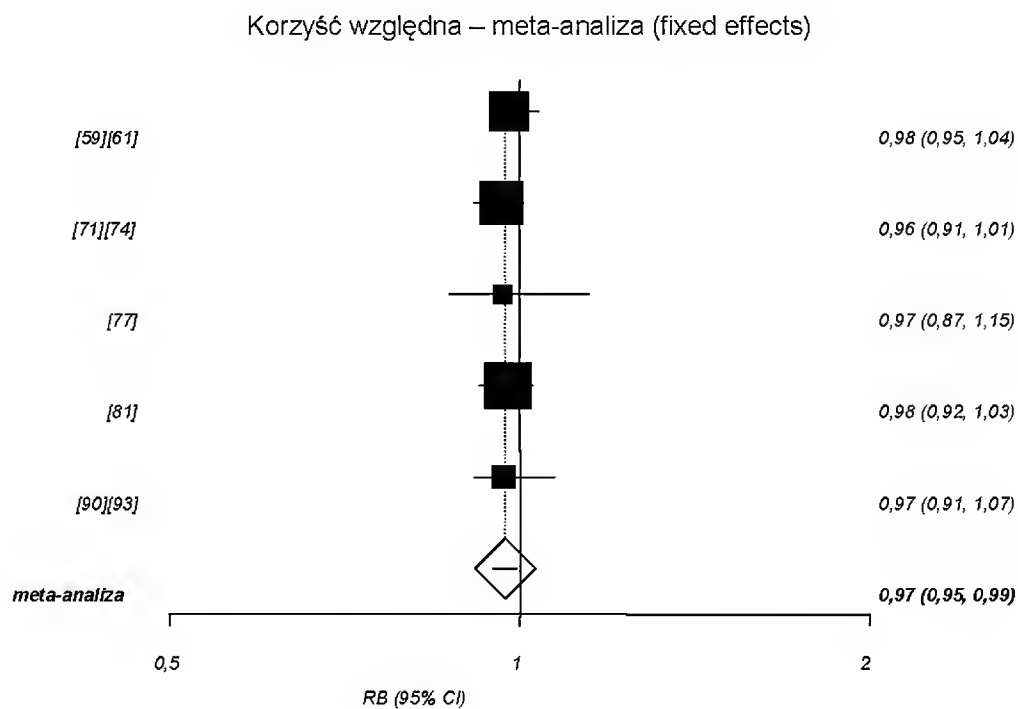
**Wykres 85. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



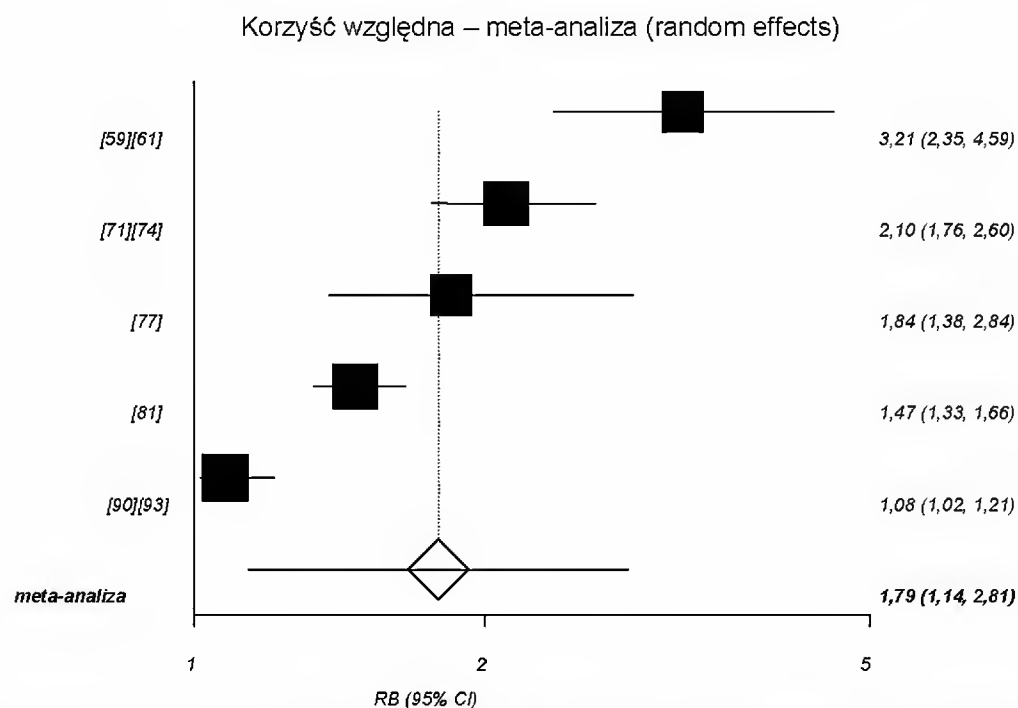
**Wykres 86. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

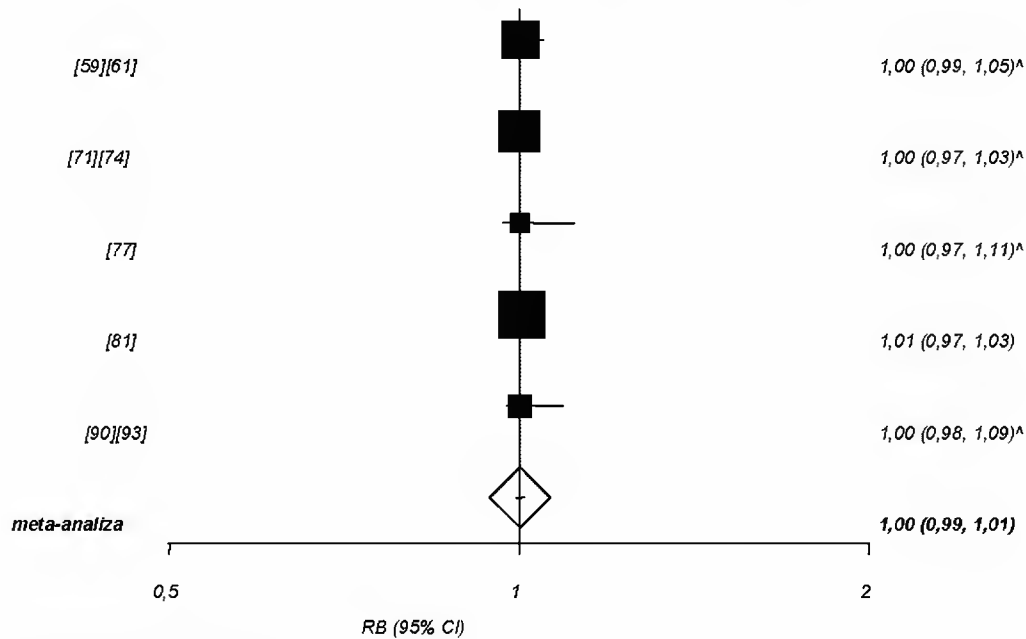


**Wykres 87. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



**Wykres 88. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

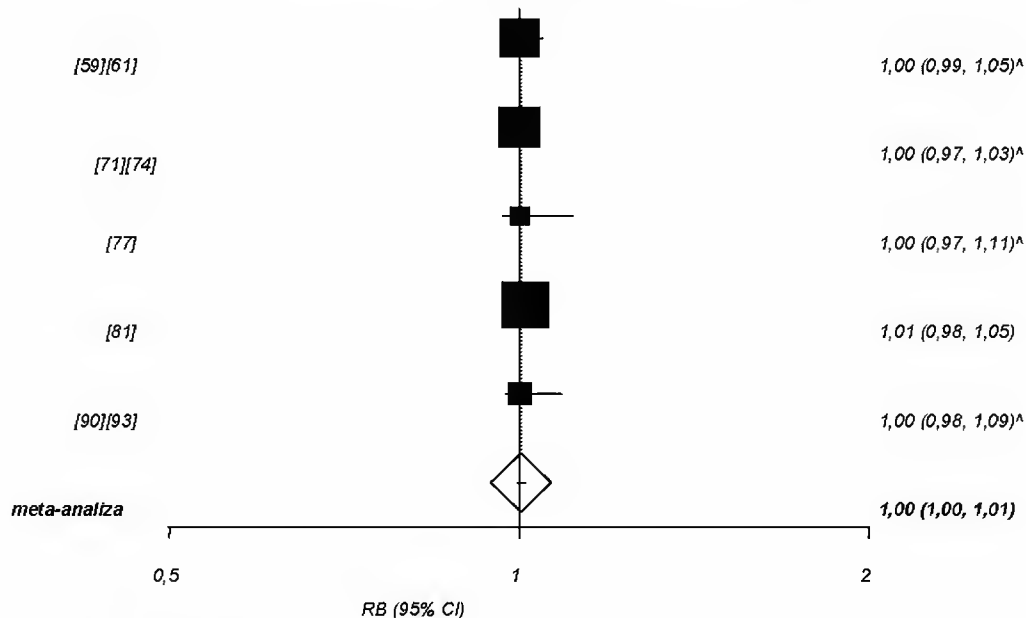
## Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)



<sup>^</sup> obliczone metodą korekty zerowej.

**Wykres 89. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

## Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)

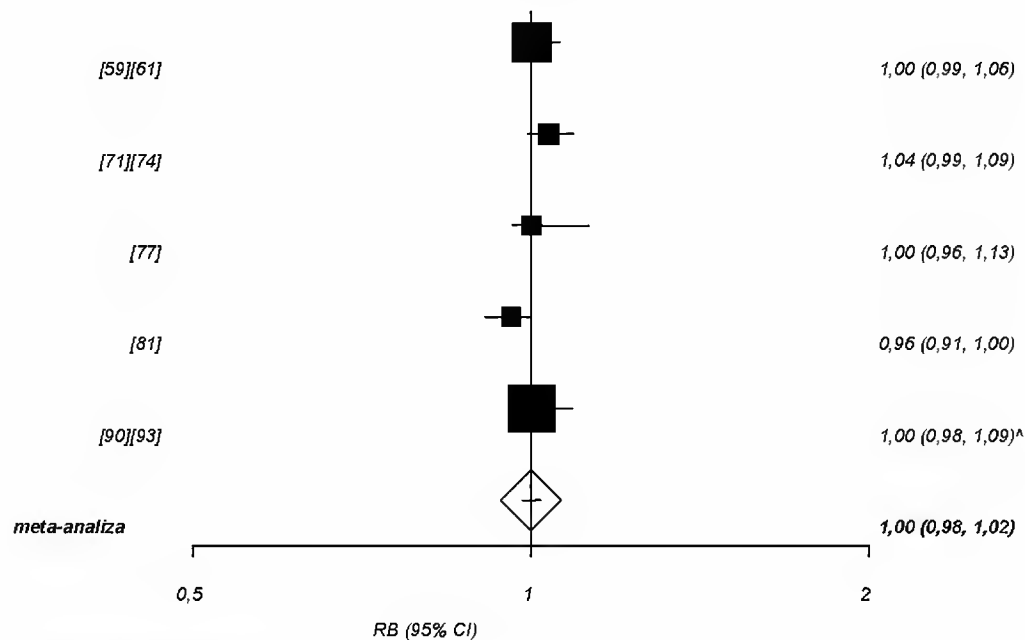


<sup>^</sup> obliczone metodą korekty zerowej.

**Wykres 90. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

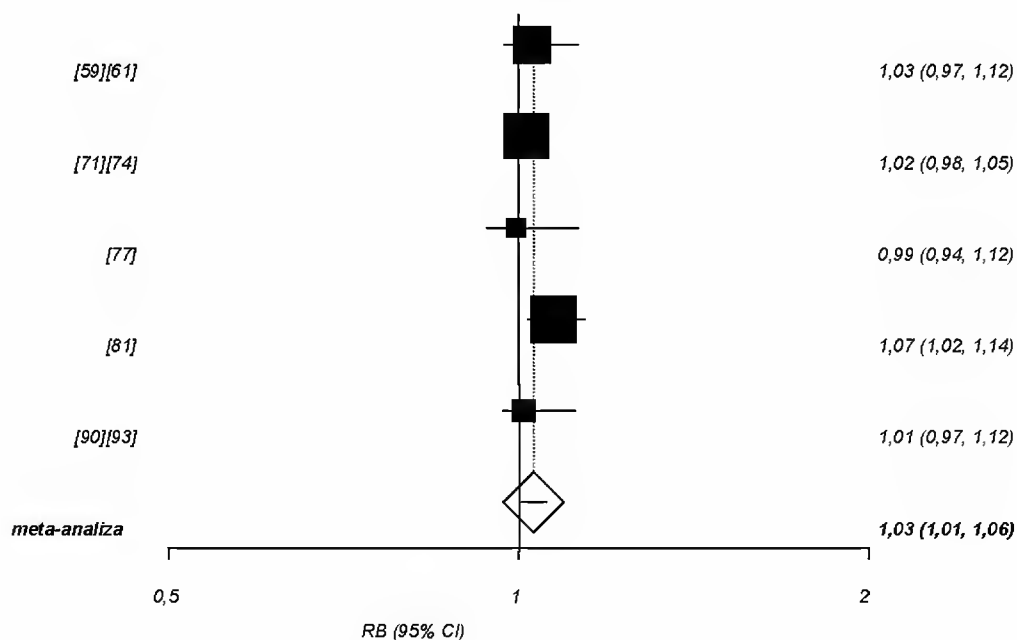
Korzyść względna – meta-analiza (random effects)



<sup>^</sup> obliczone metodą korekty zerowej.

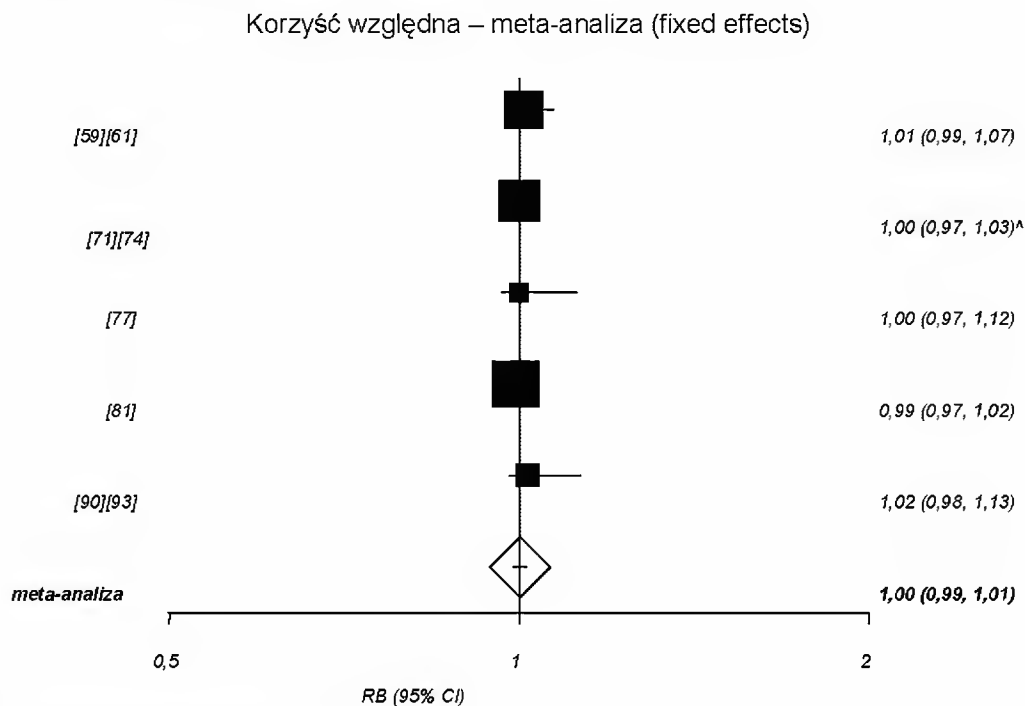
**Wykres 91. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)



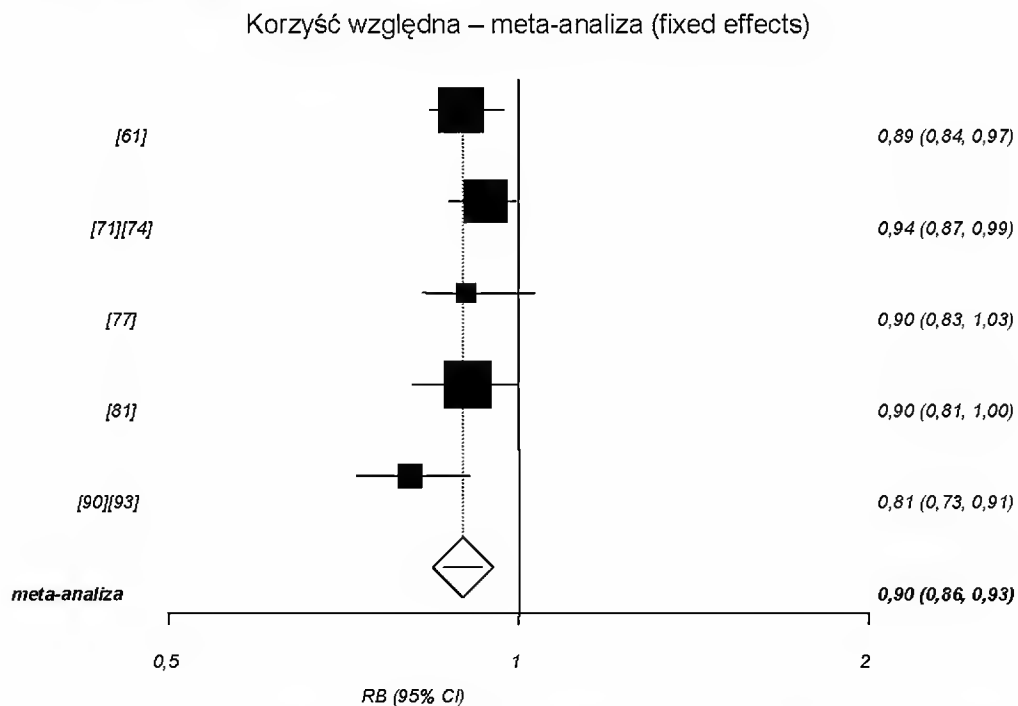
**Wykres 92. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



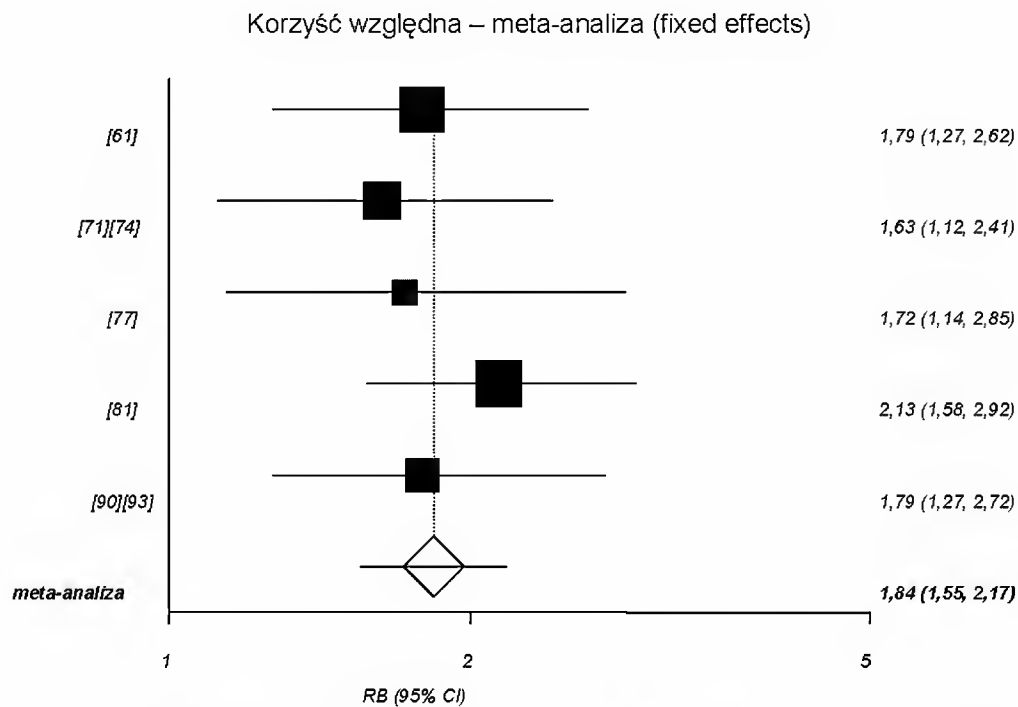
<sup>^</sup> obliczone metodą korekty zerowej.

**Wykres 93. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



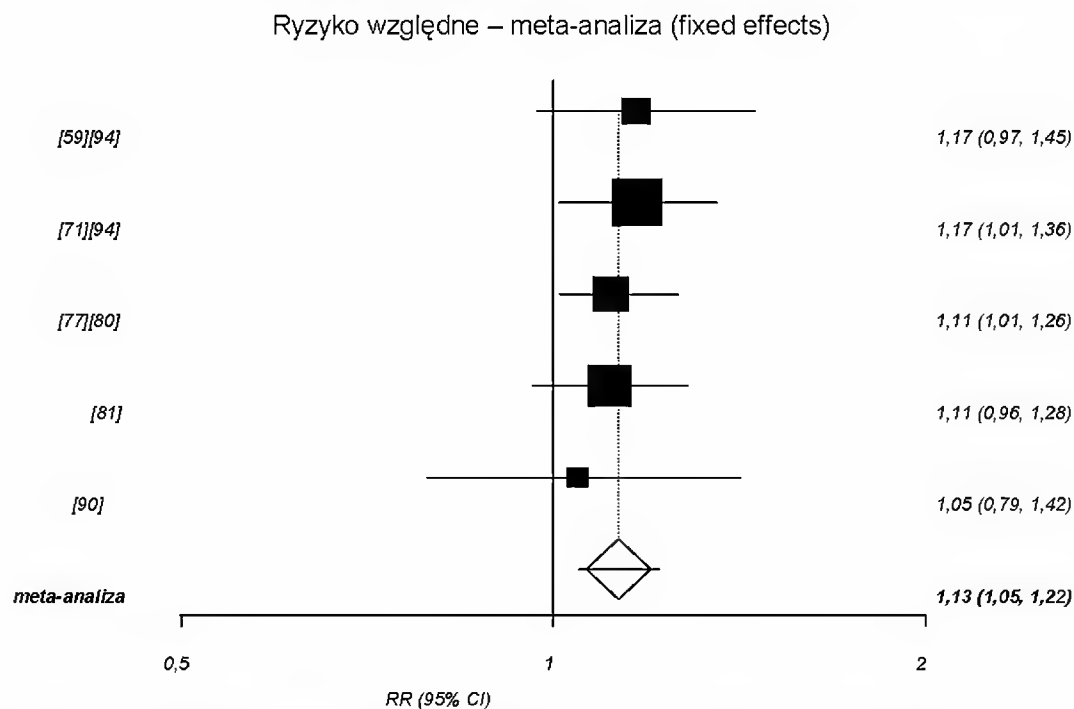
**Wykres 94. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko antygenowi pneumokokowemu serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

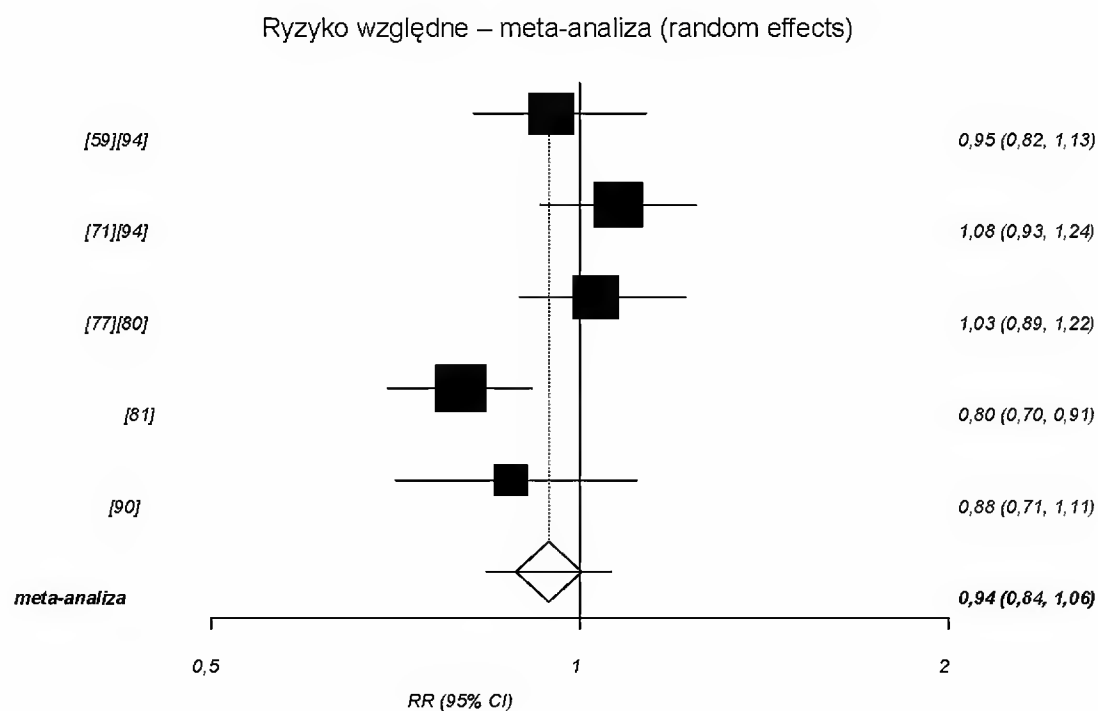


### Profil bezpieczeństwa szczepionki PHiD-CV w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

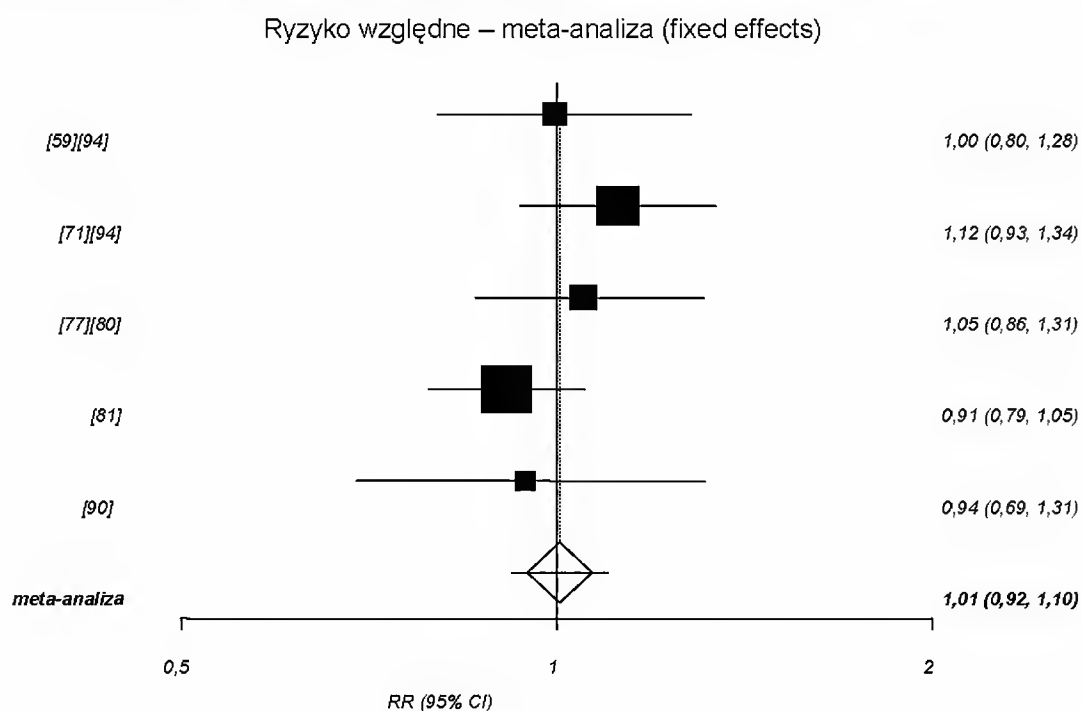
Wykres 95. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.



Wykres 96. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.

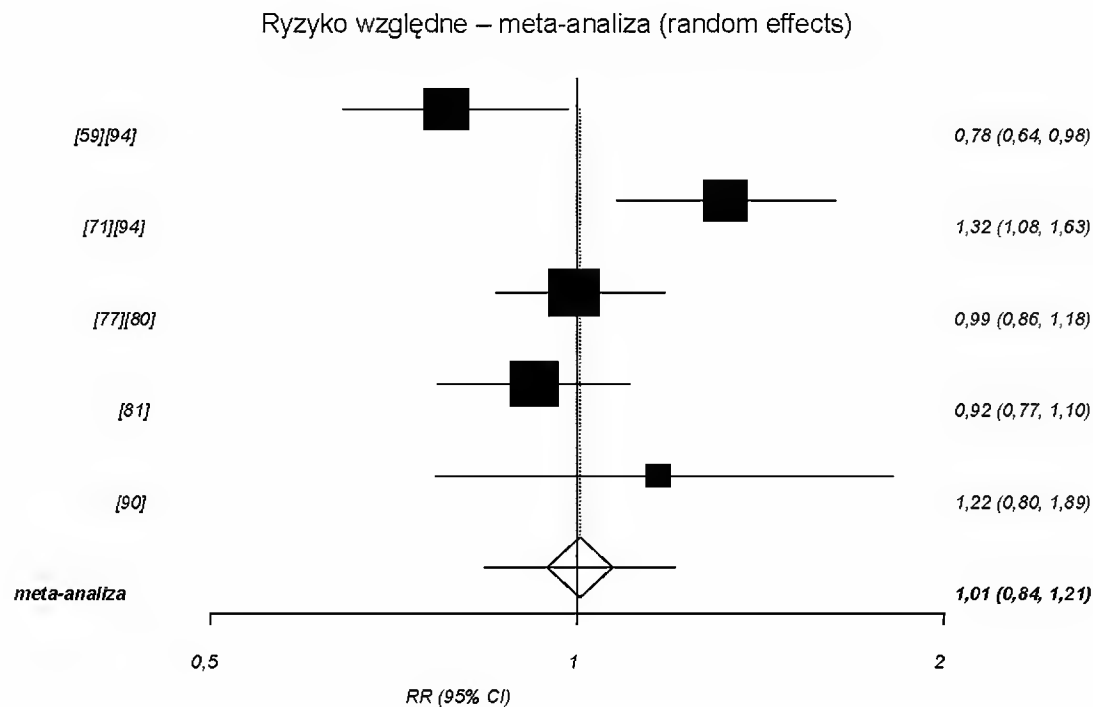


**Wykres 97. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.**

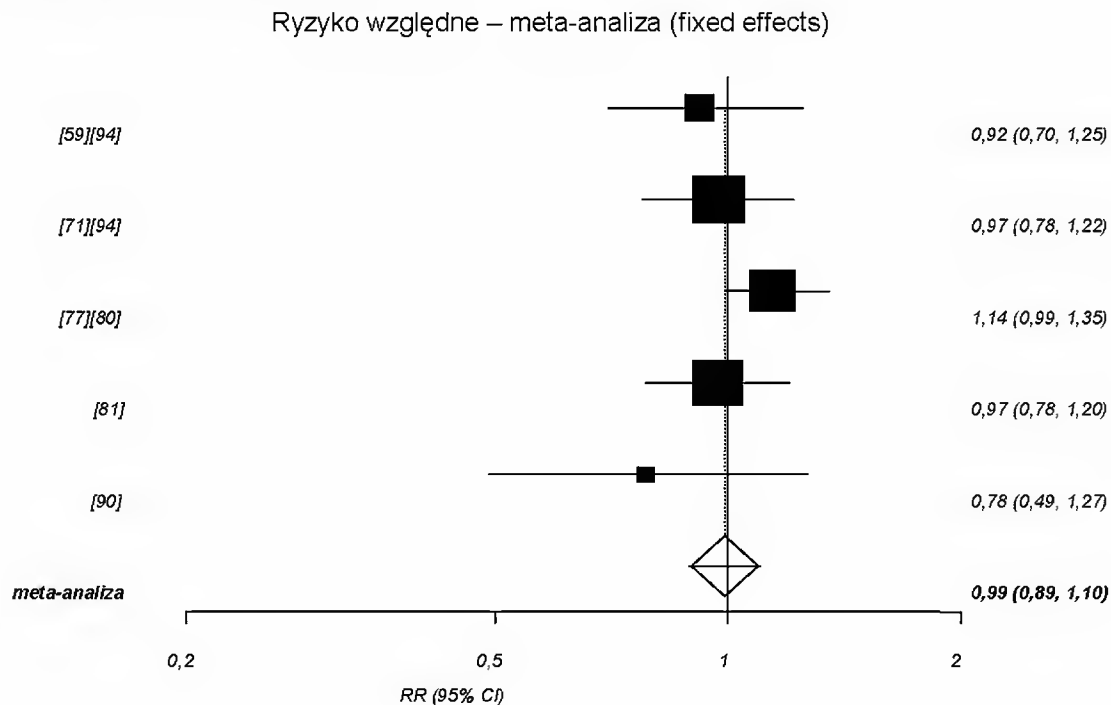


**Wykres 98. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.**

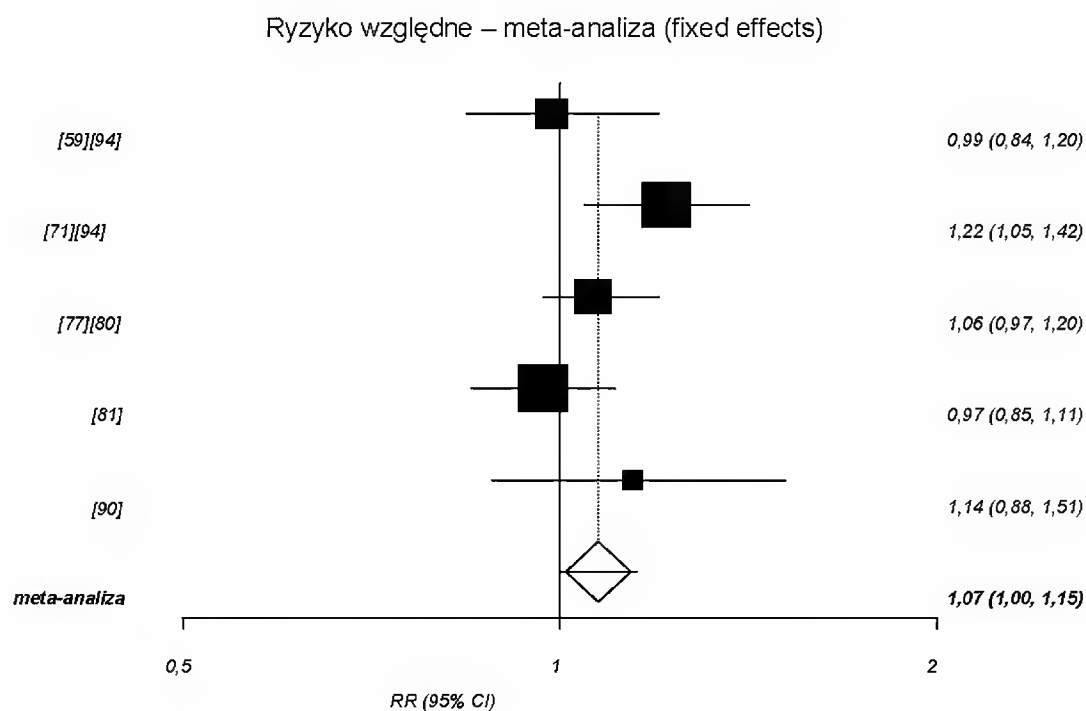
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



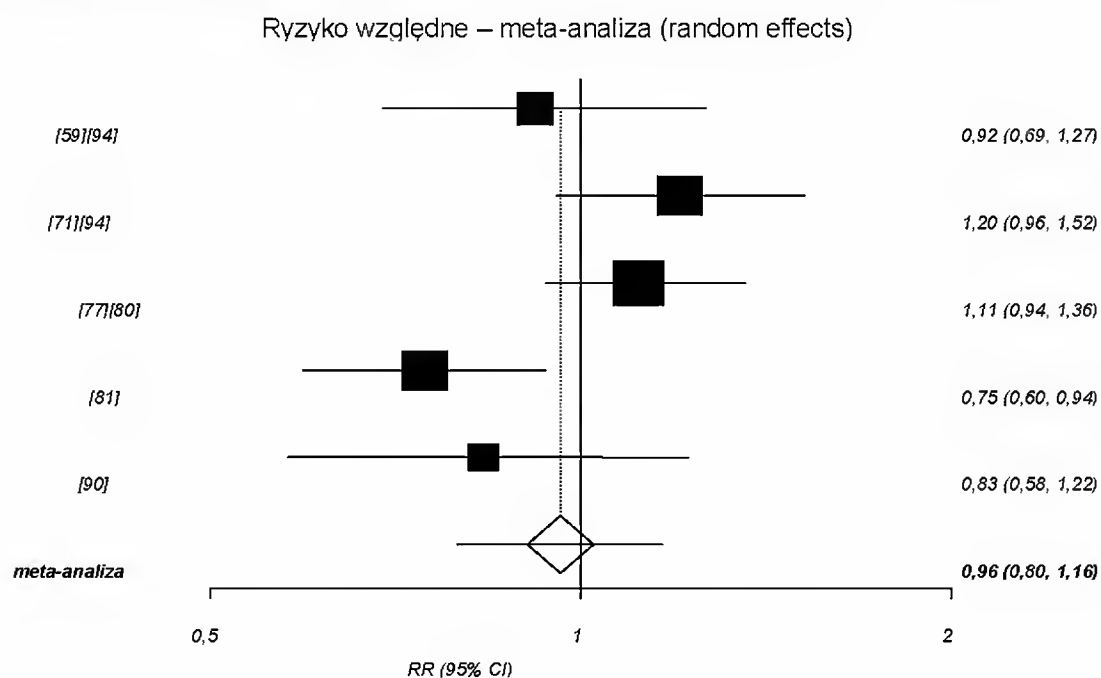
**Wykres 99. Ryzyko wystąpienia gorączki; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.**



**Wykres 100. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.**



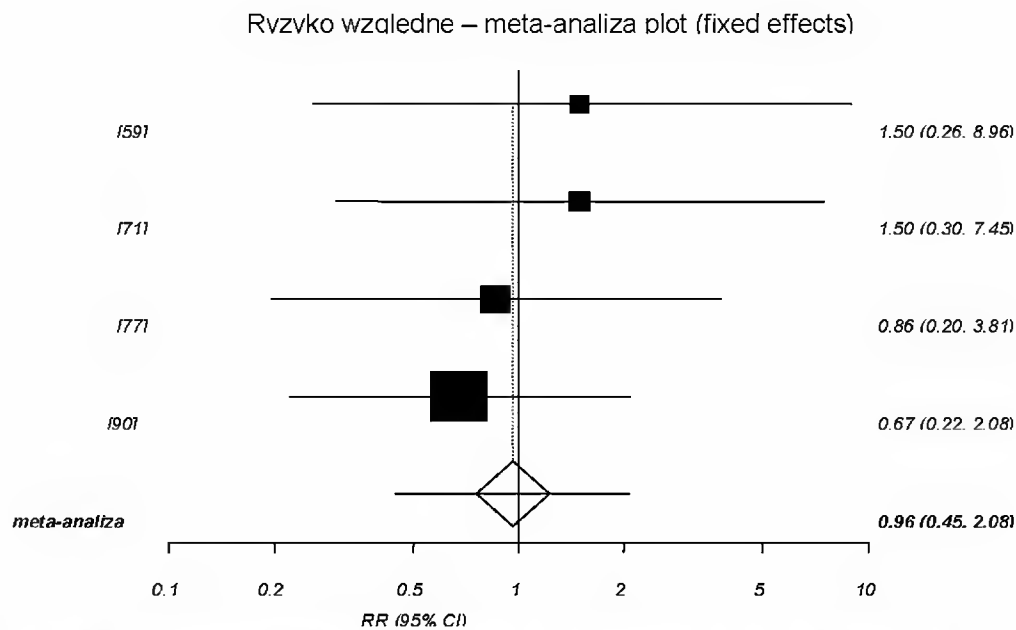
**Wykres 101.** Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki.



**Wykres 102.** Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PHiD-CV vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po 4. dawce szczepionki.



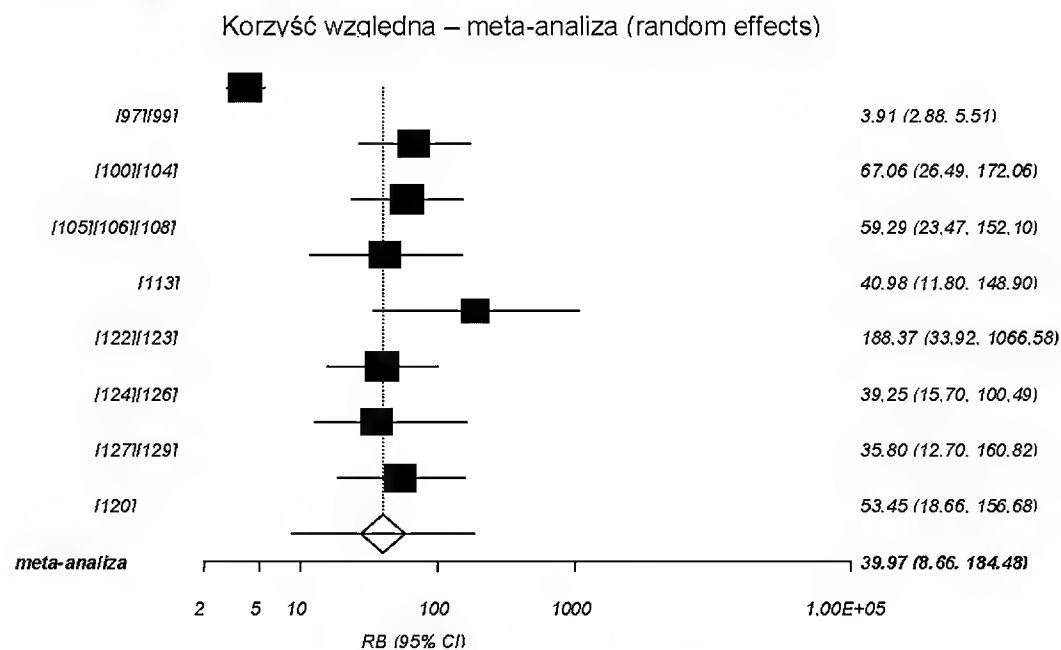
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



**Analiza kliniczna szczepionki PCV13 w porównaniu do szczepionki PCV7 w populacji ogólnej**

**Analiza immunogenności szczepionki PCV13 w porównaniu bezpośrednim do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej**

**Wykres 103. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



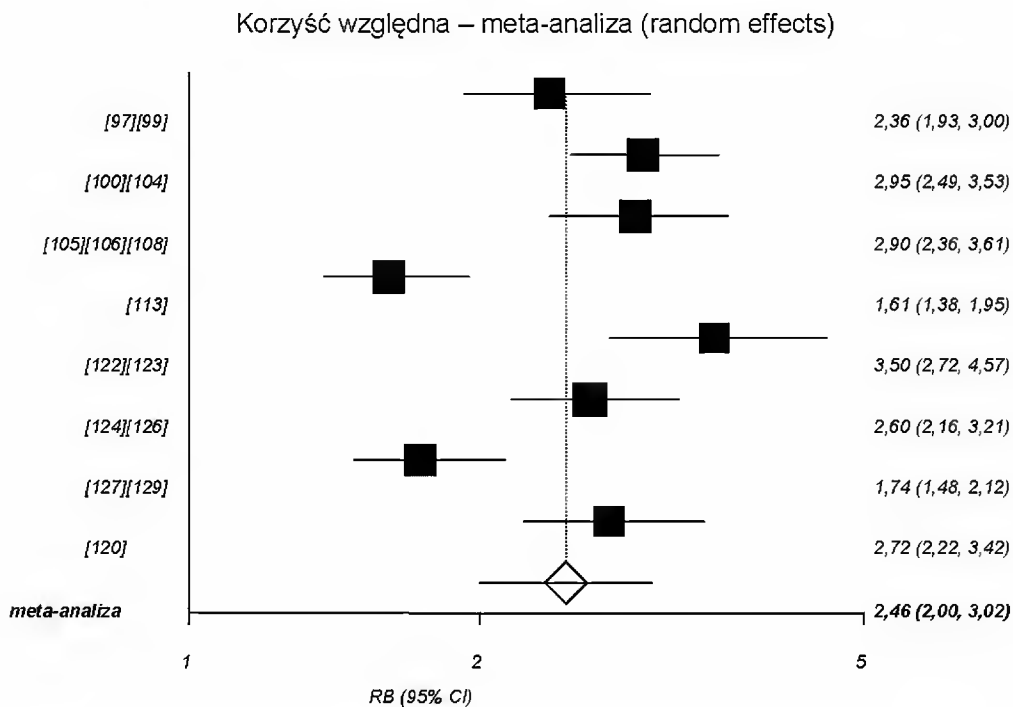
**Wykres 104. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7,**

okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



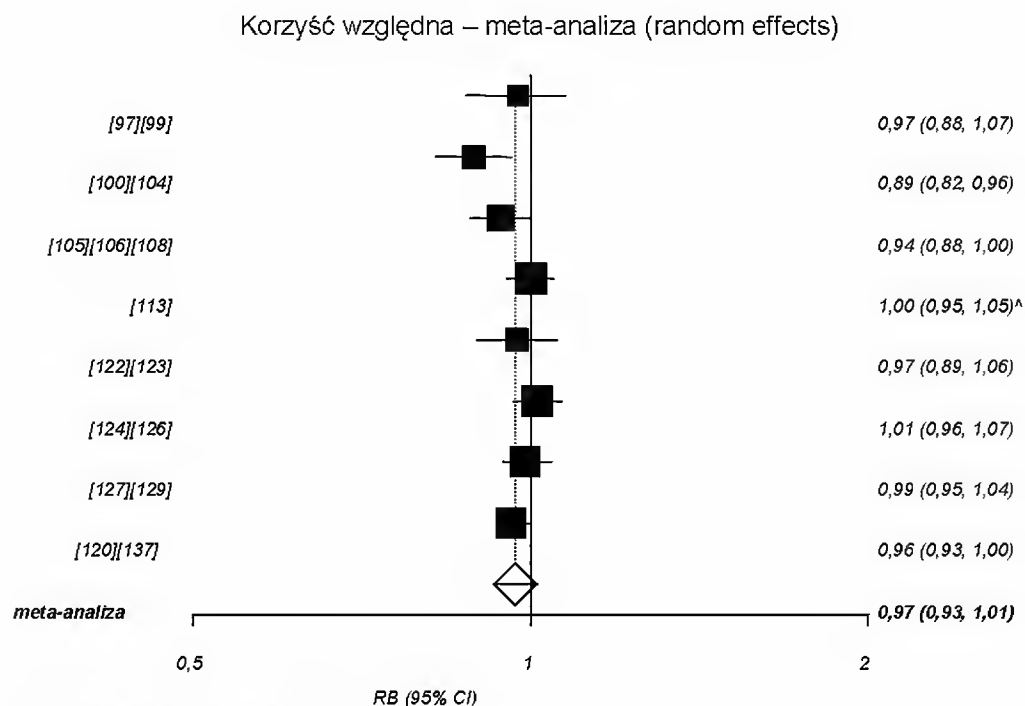
<sup>^</sup> obliczono metodą korekty pól zerowych.

**Wykres 105. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



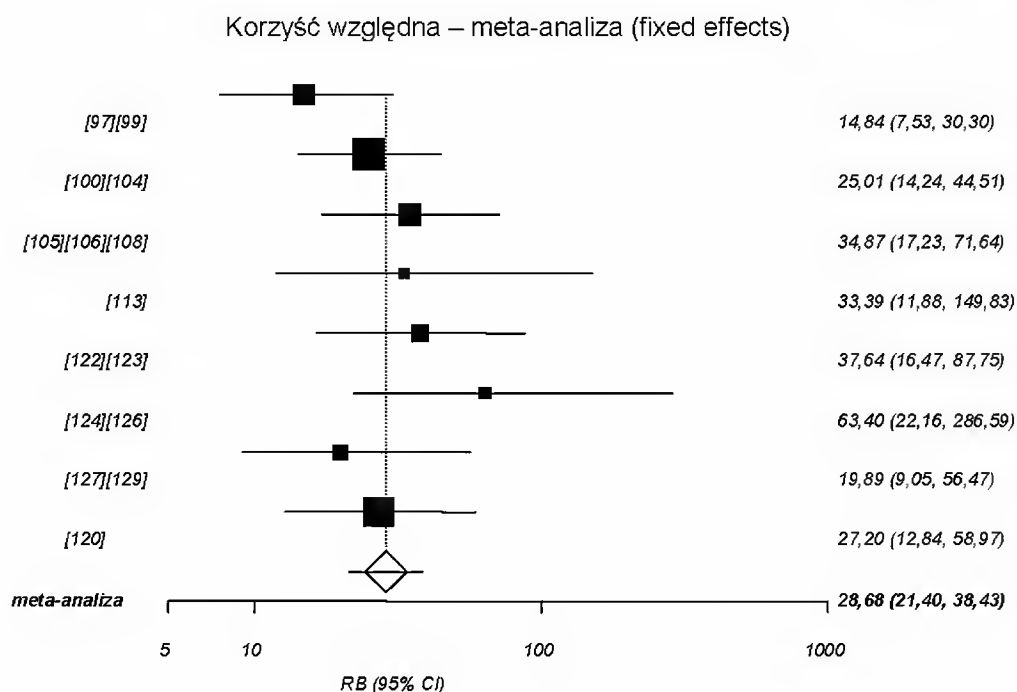
**Wykres 106. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

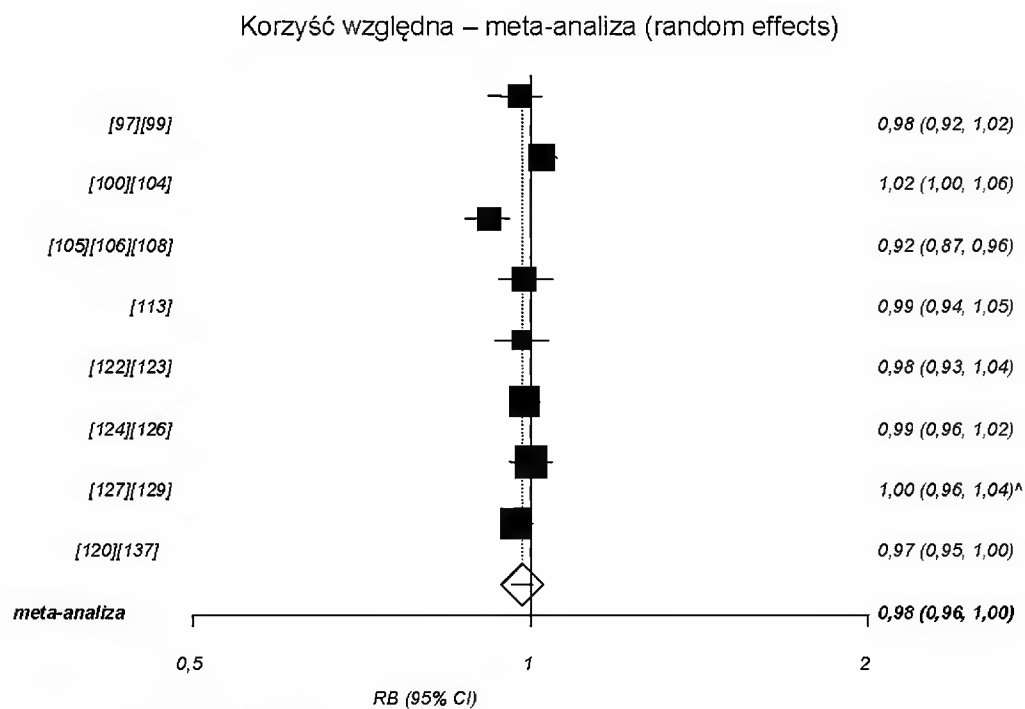


<sup>^</sup> obliczono metodą korekty pól zerowych.

**Wykres 107. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

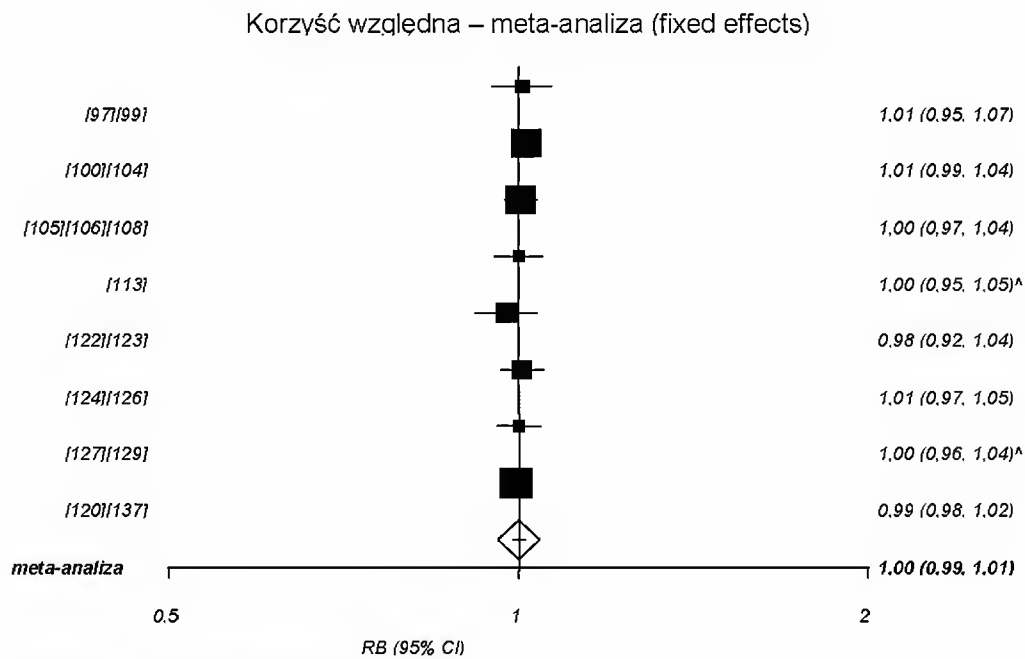


**Wykres 108. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



<sup>^</sup> obliczono metodą korekty pól zerowych.

**Wykres 109. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

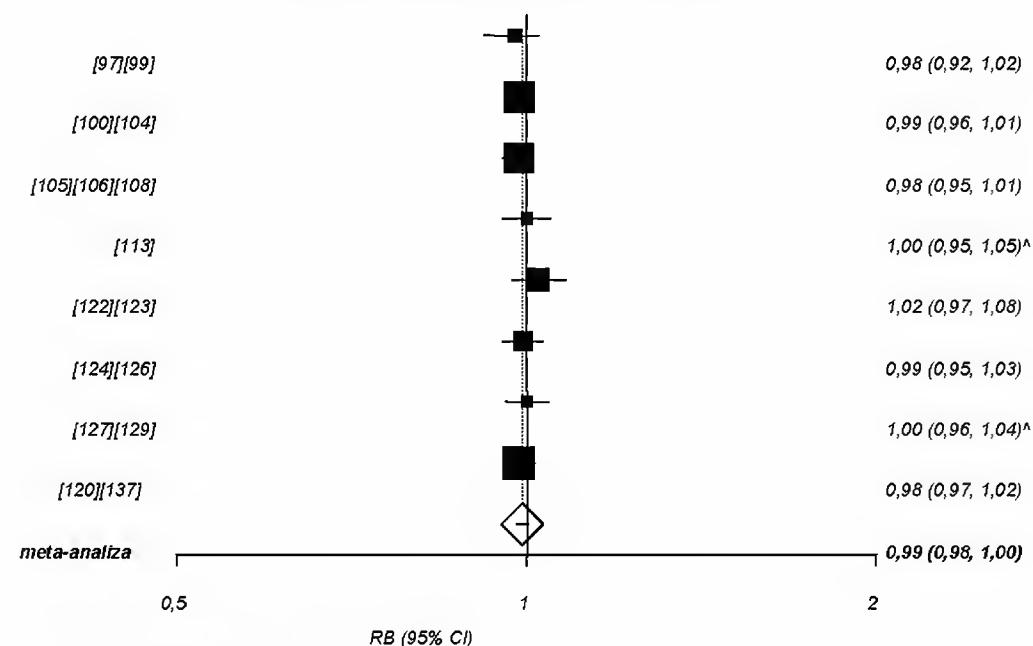


<sup>^</sup> obliczono metodą korekty pól zerowych.

**Wykres 110. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2$   $\mu\text{g}/\text{mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

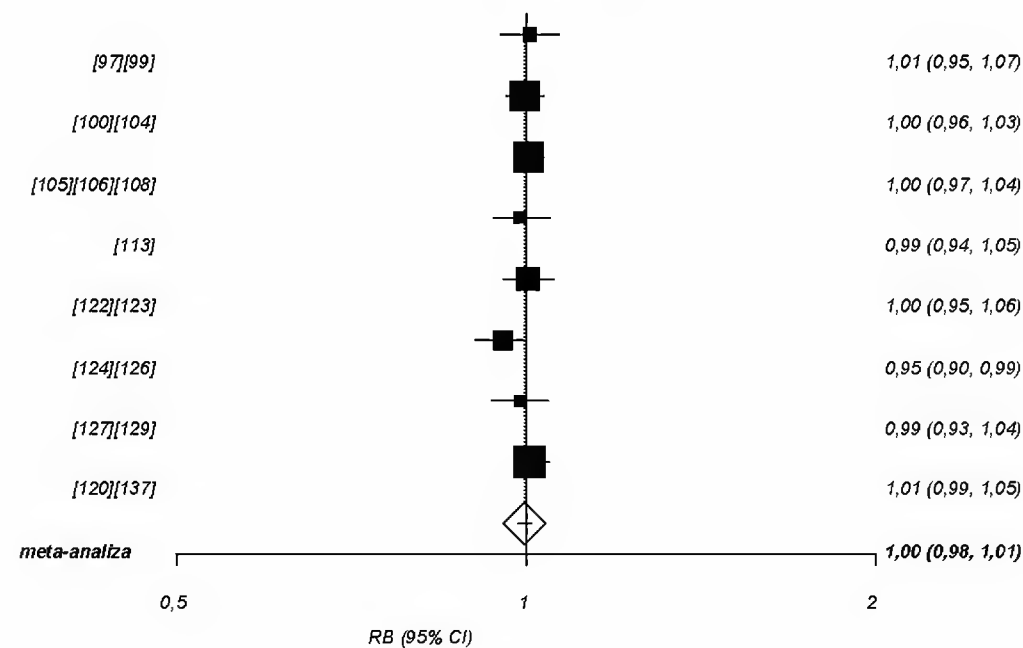
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)



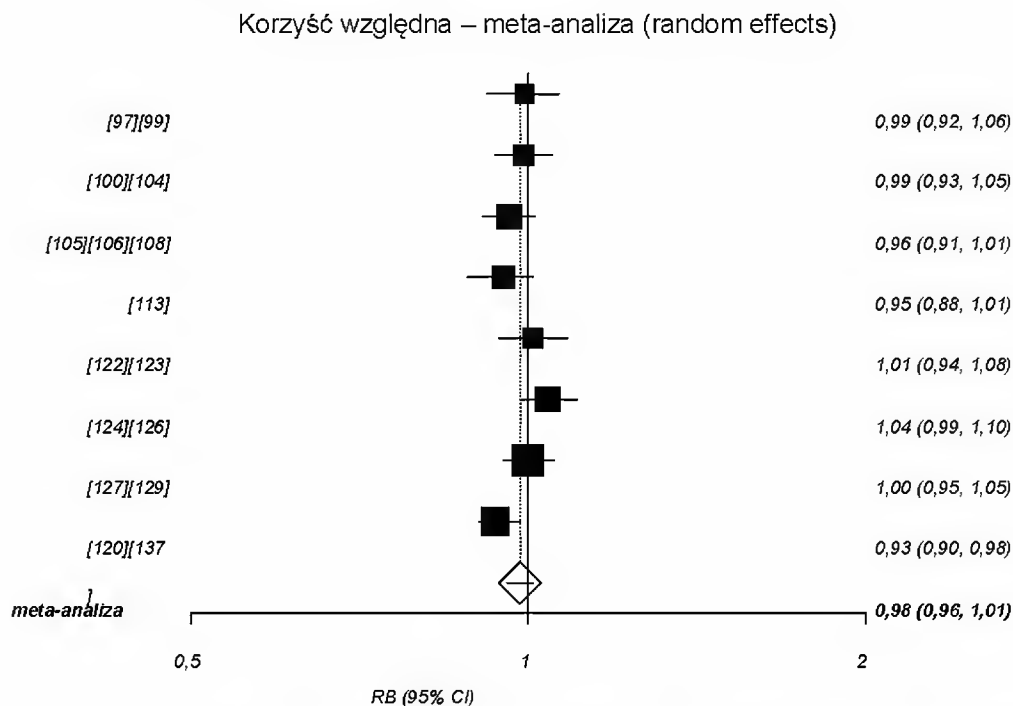
**Wykres 111. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)

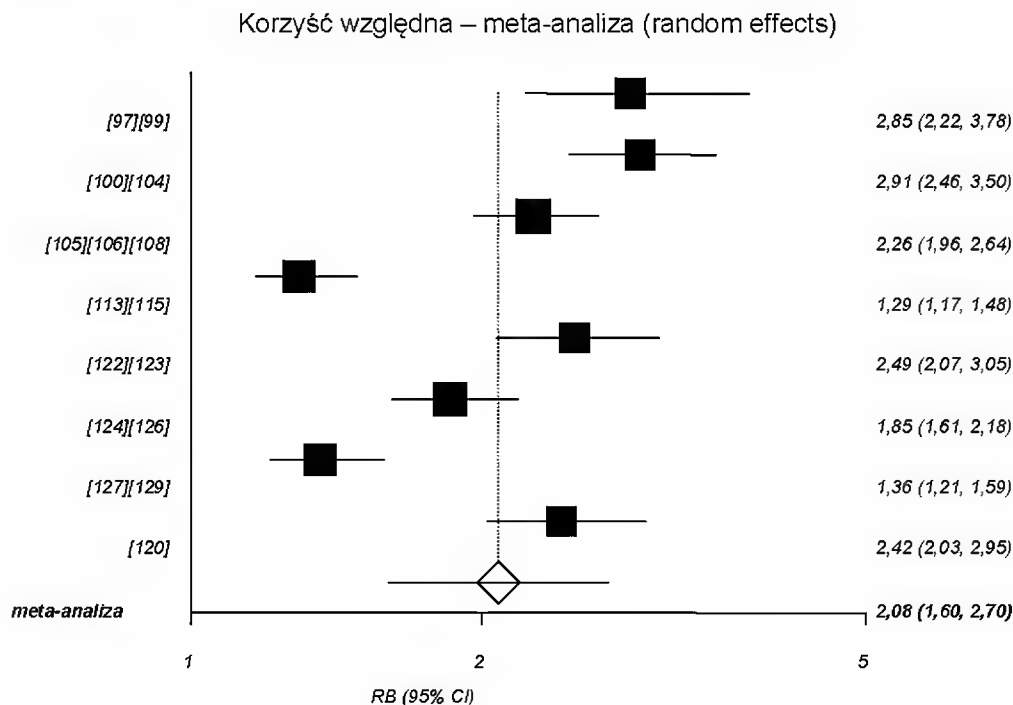


**Wykres 112. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7,**

okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

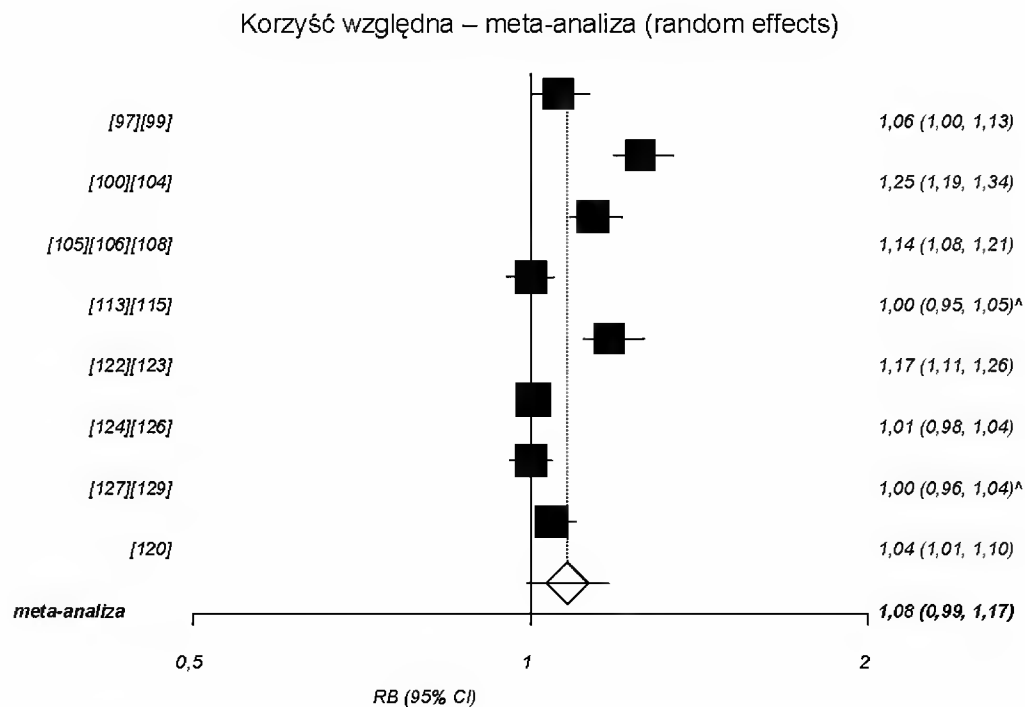


Wykres 113. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



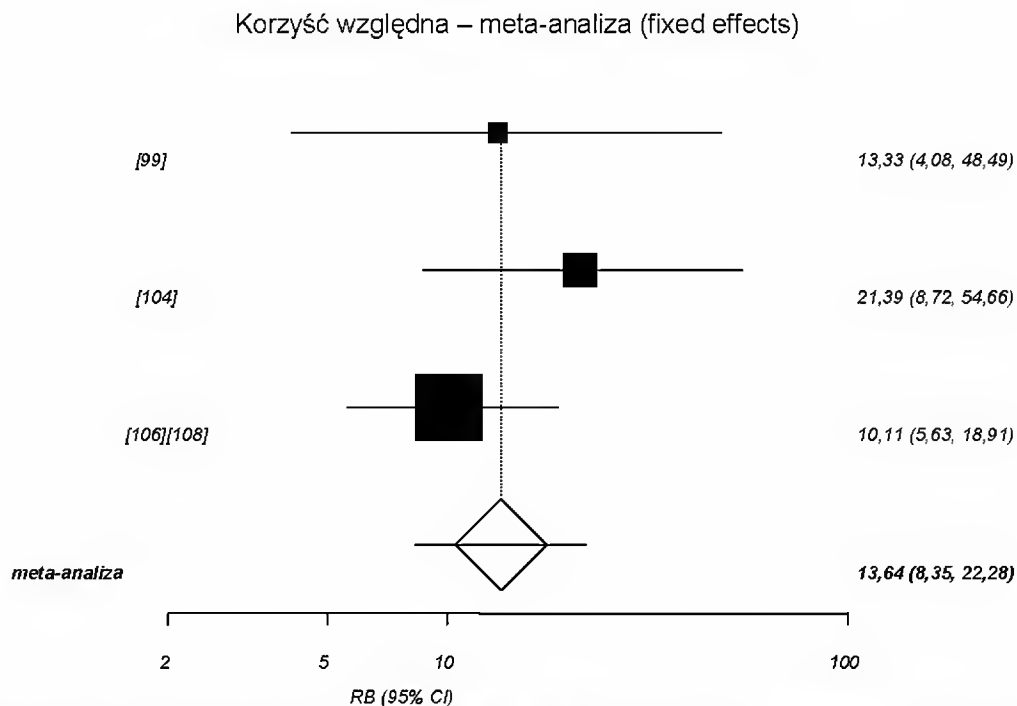
Wykres 114. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionką PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

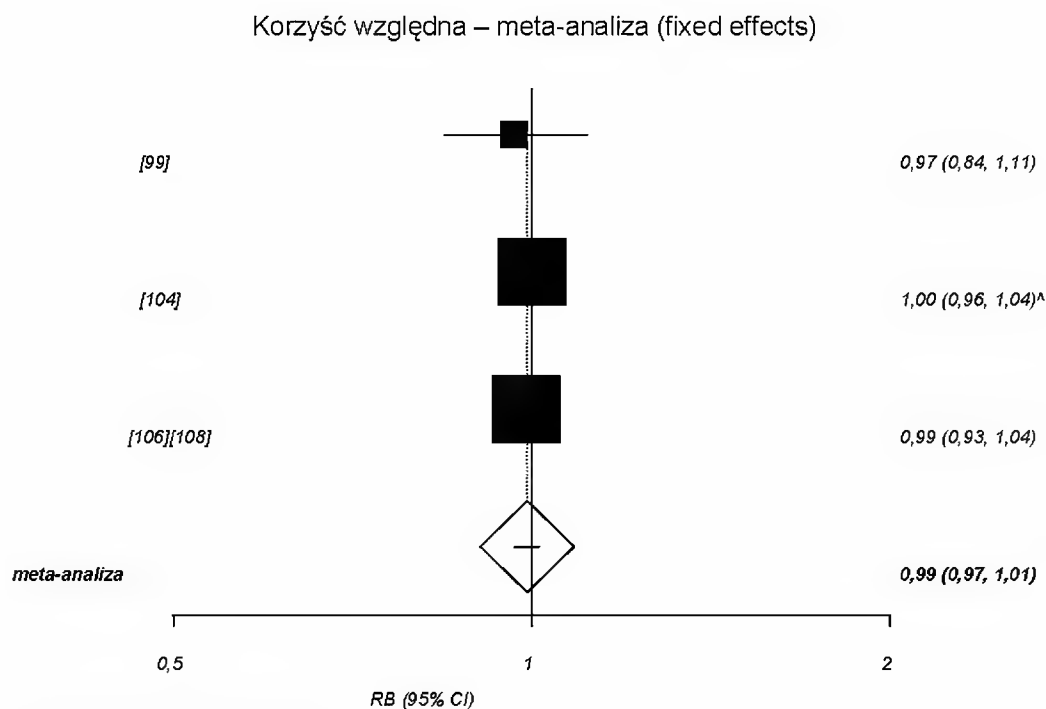


<sup>^</sup> obliczono metodą korekty pól zerowych.

**Wykres 115. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

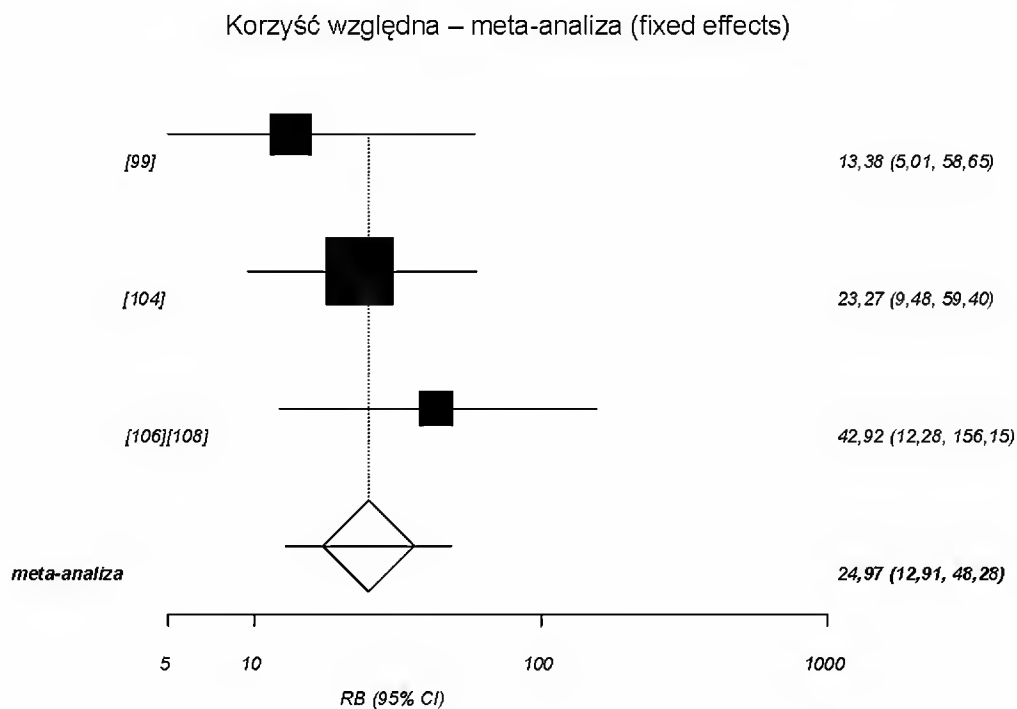


**Wykres 116. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



<sup>^</sup> obliczono metodą korekty pól zerowych.

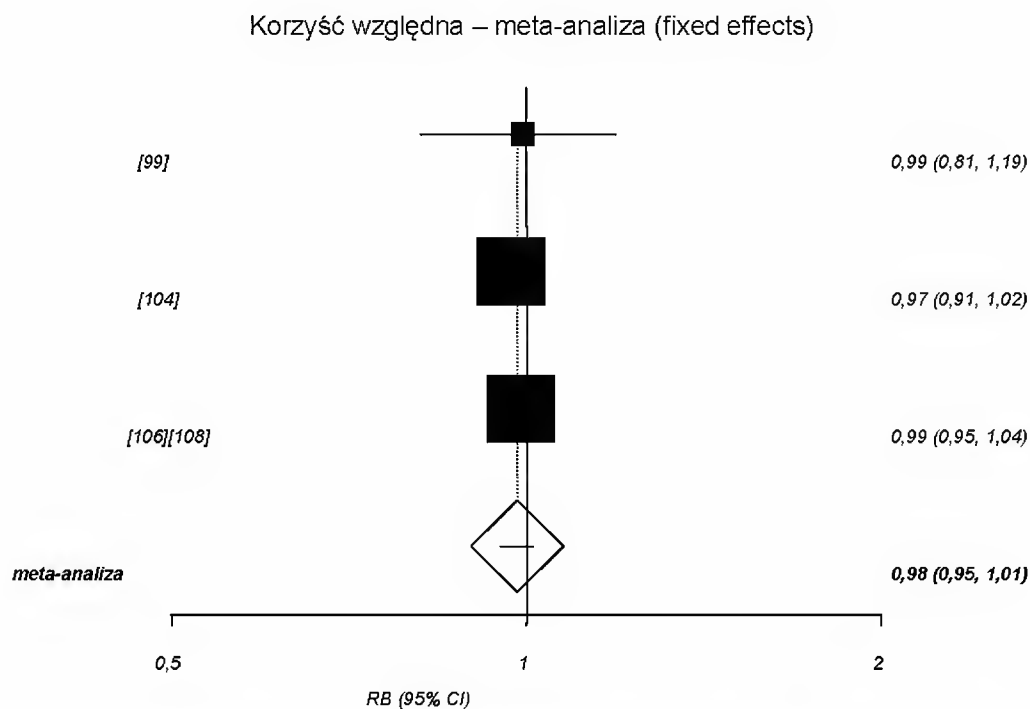
**Wykres 117. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



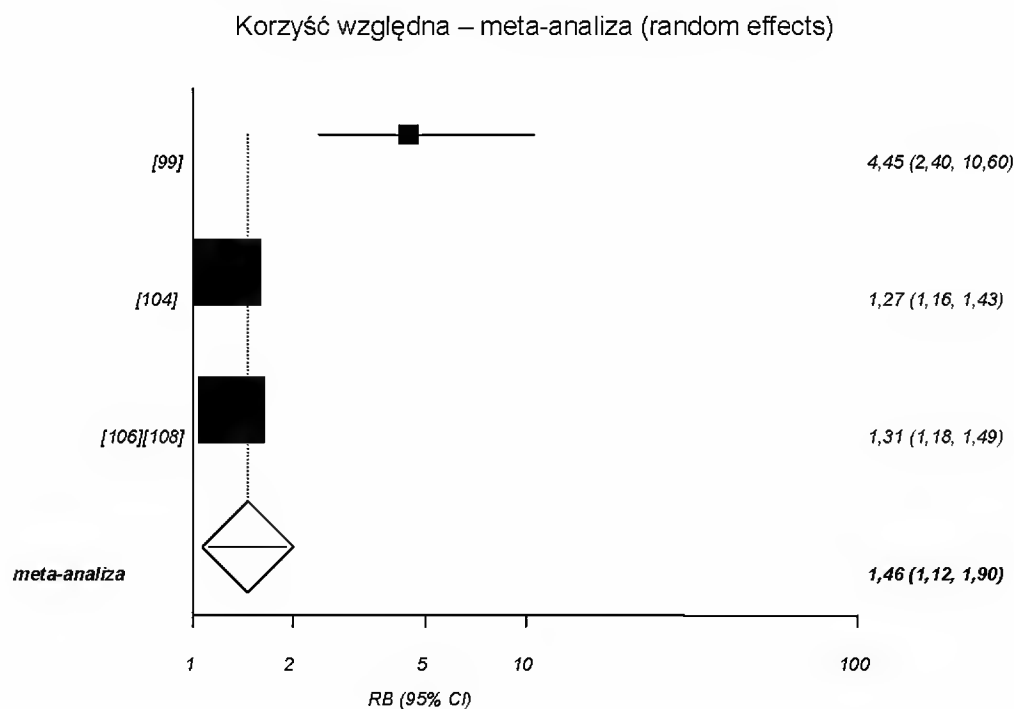
**Wykres 118. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



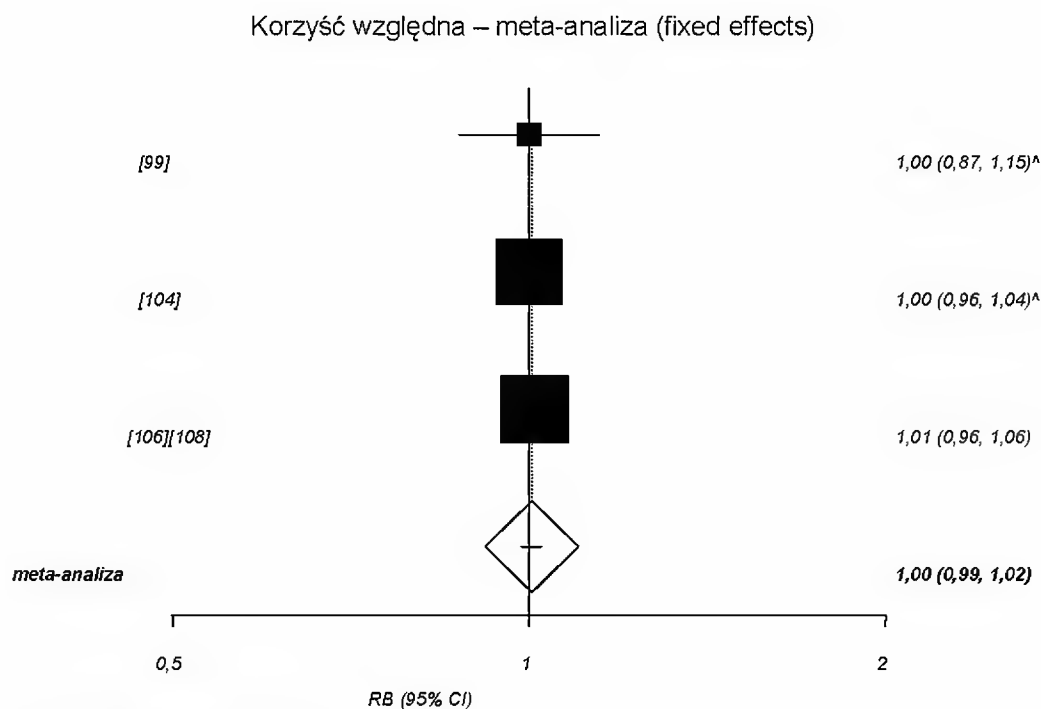
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



**Wykres 119. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

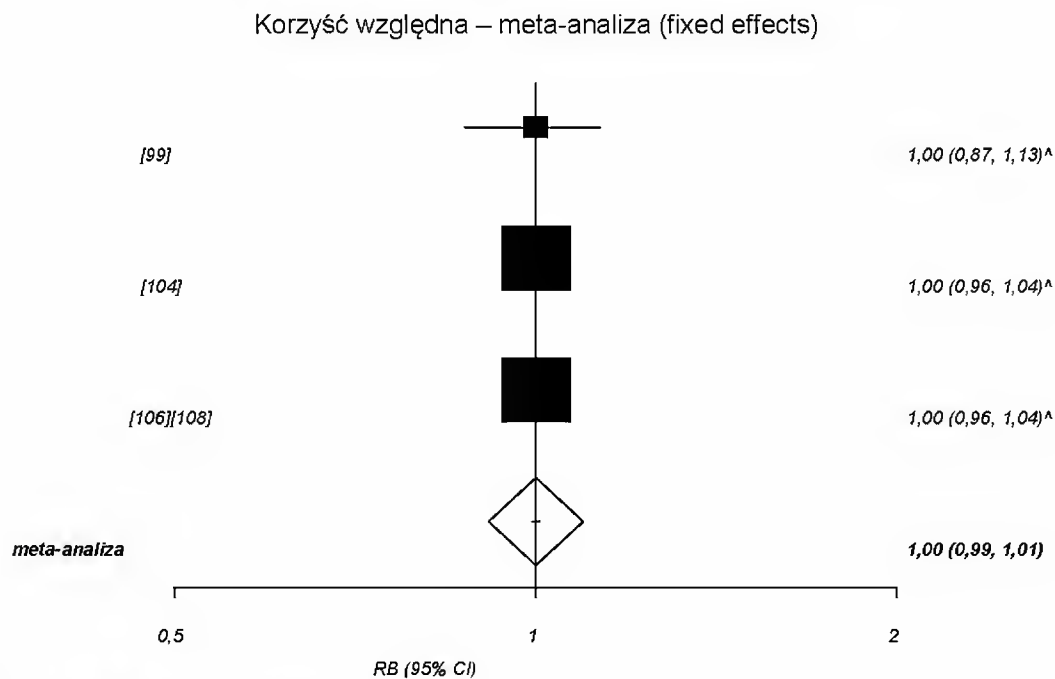


**Wykres 120. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



<sup>^</sup> obliczono metodą korekty pól zerowych.

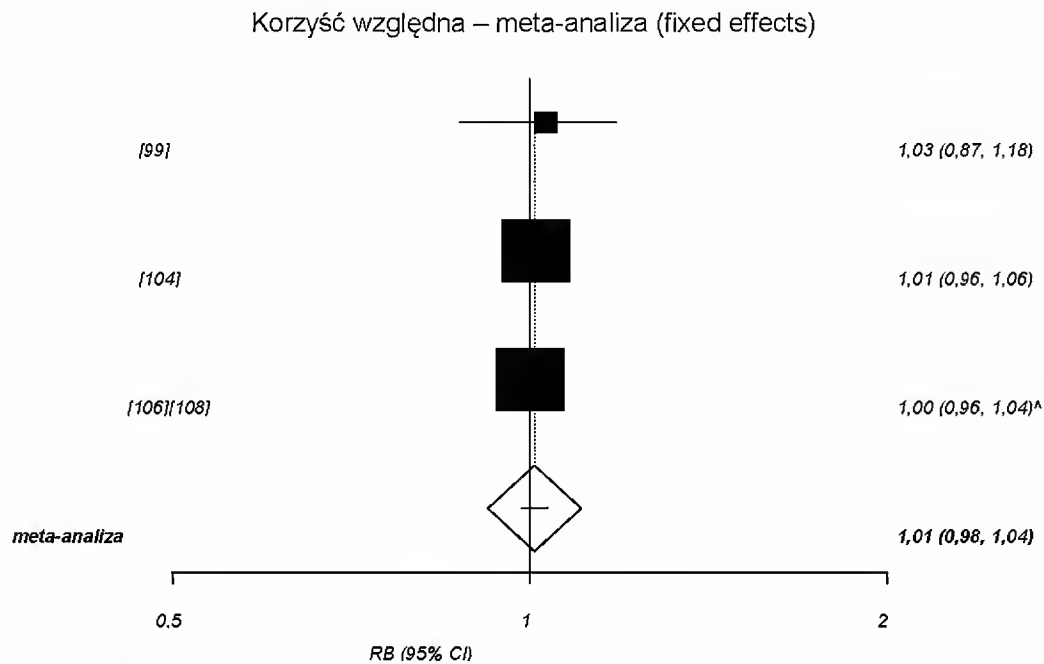
**Wykres 121. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



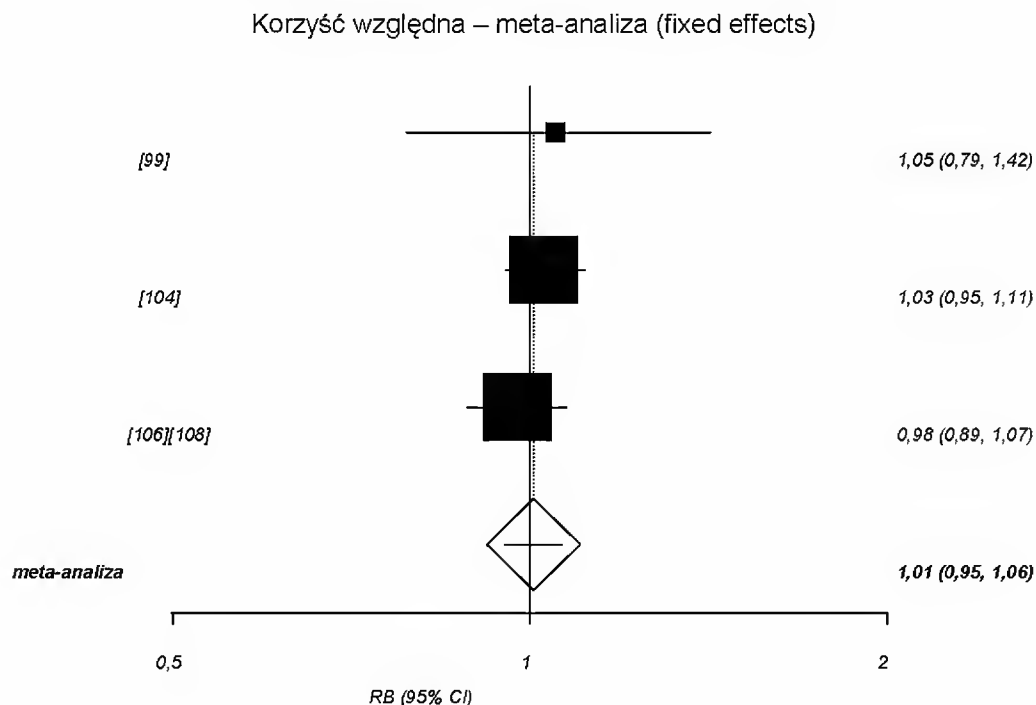
<sup>^</sup> obliczono metodą korekty pól zerowych.

**Wykres 122. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

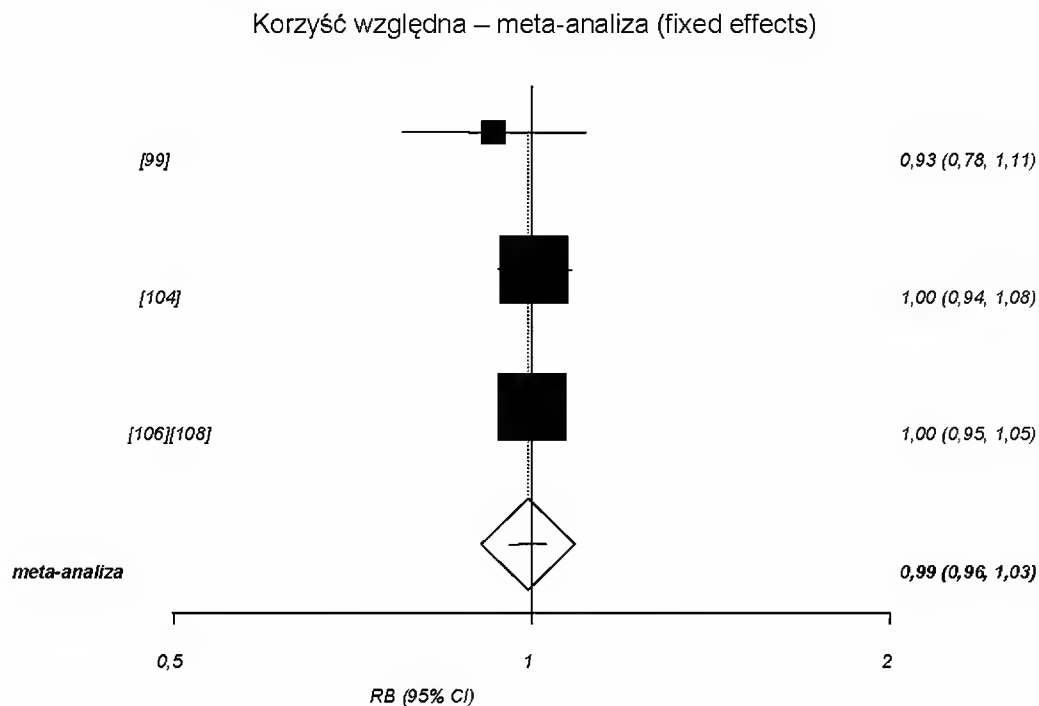


**Wykres 123. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

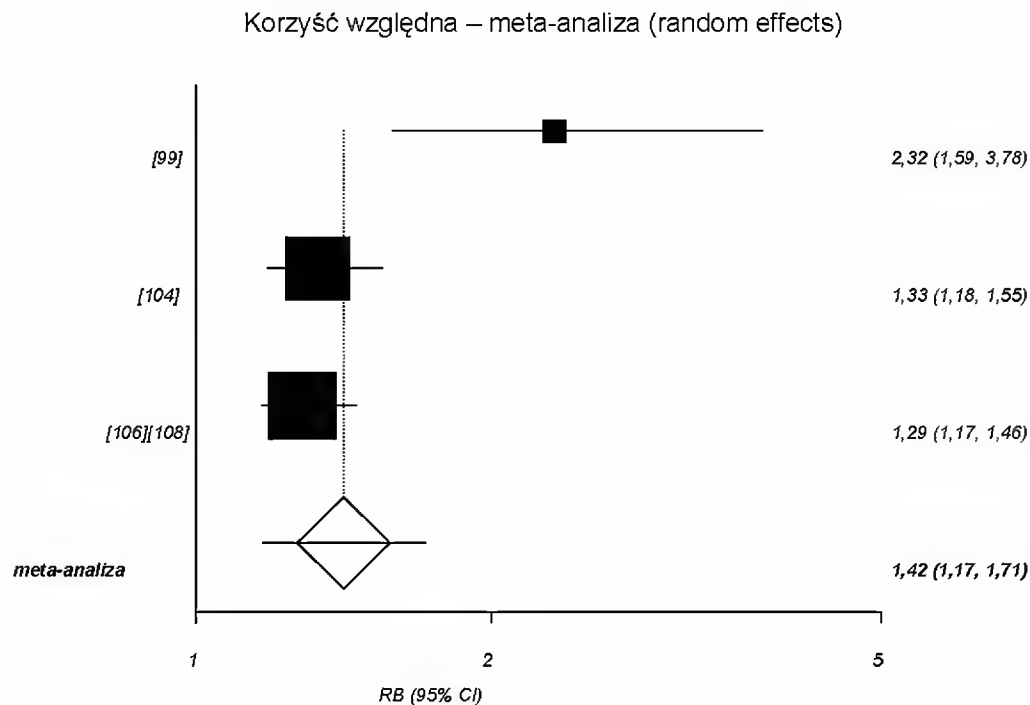


**Wykres 124. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7,**

## okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

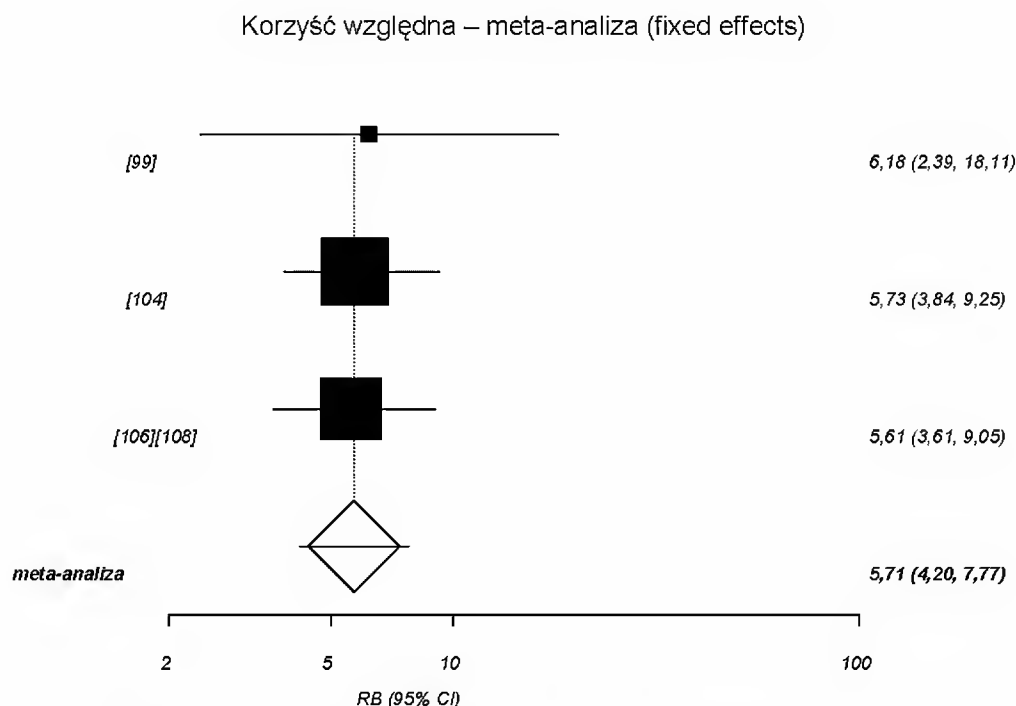


Wykres 125. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



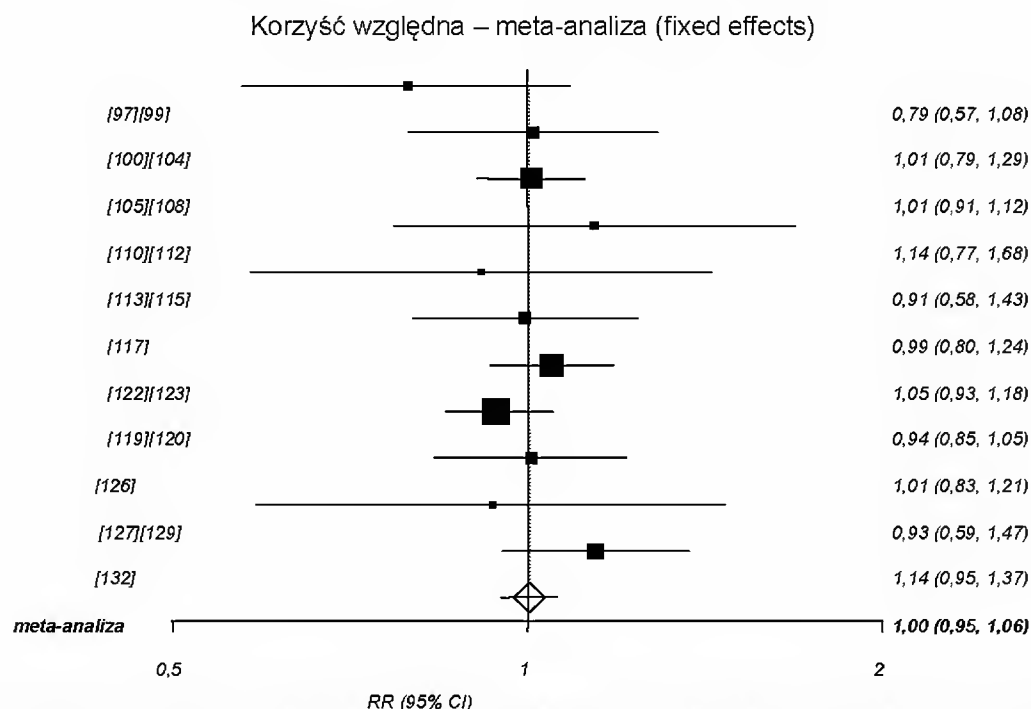
Wykres 126. Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

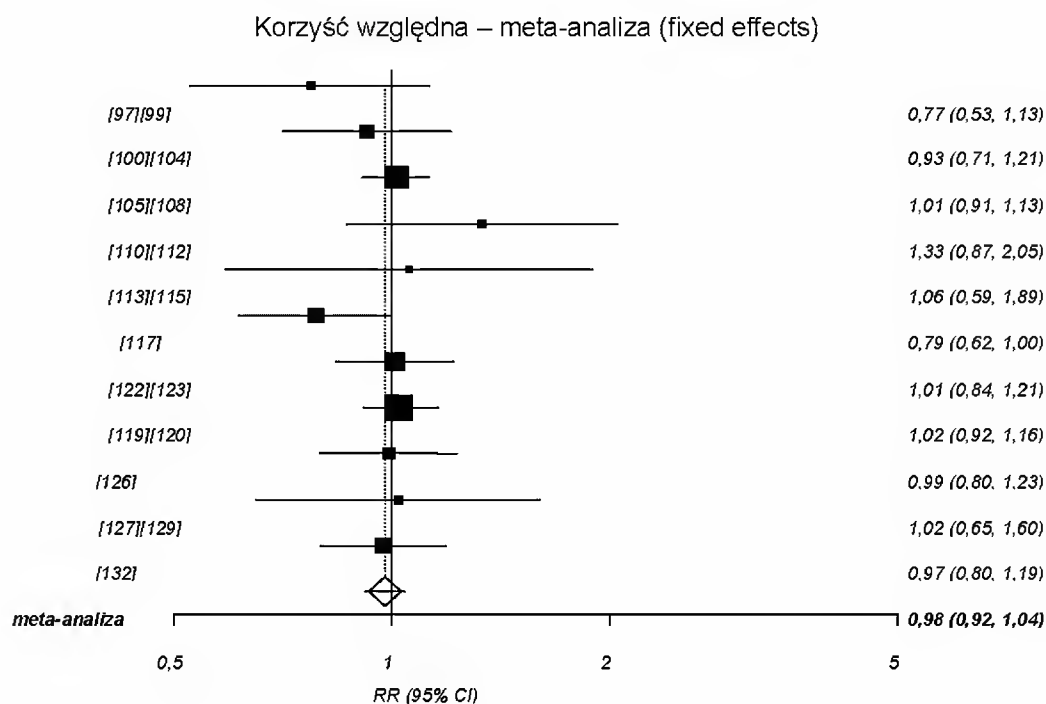


### Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie w schemacie szczepień pierwotnych 3+0 w populacji ogólnej

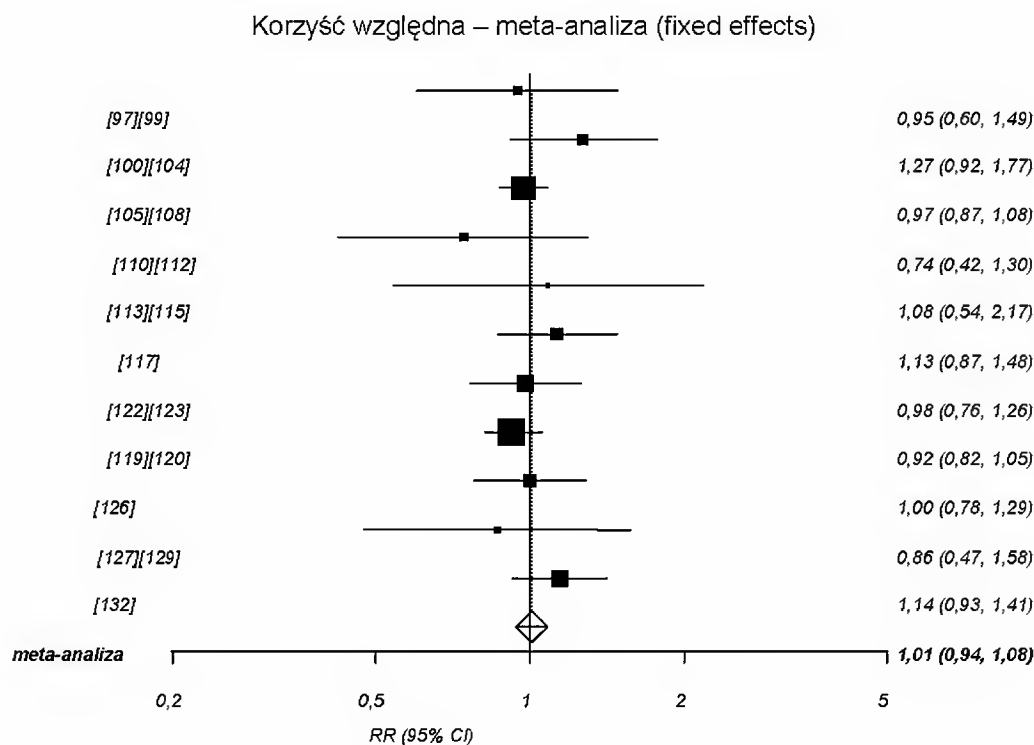
Wykres 127. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].



Wykres 128. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].

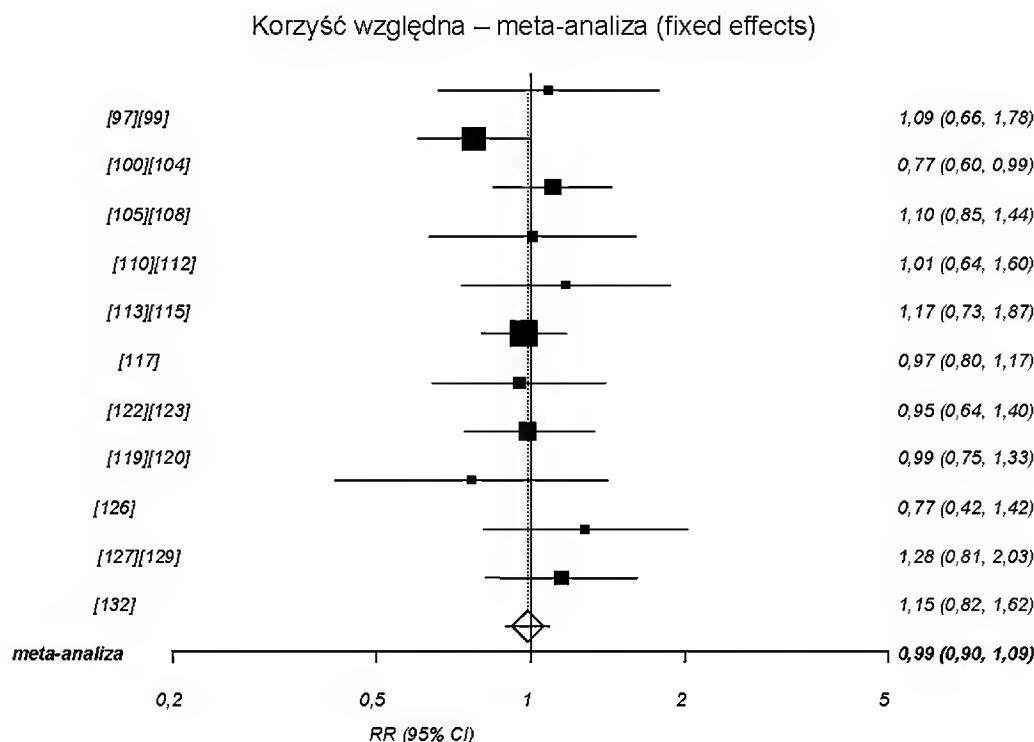


**Wykres 129. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].**

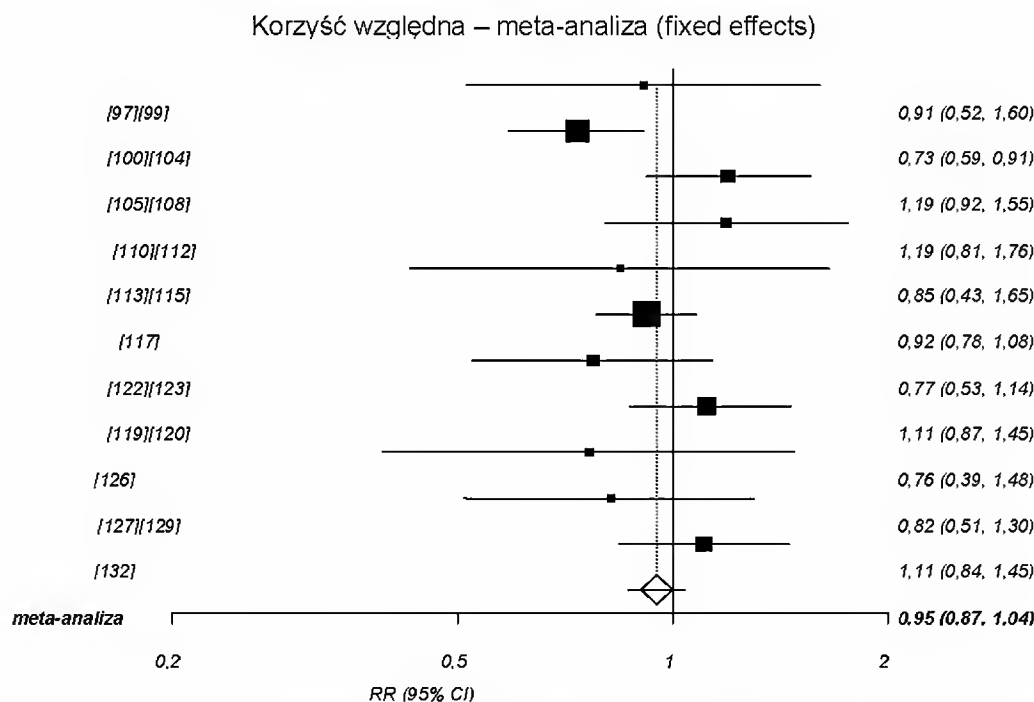


**Wykres 130. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].**

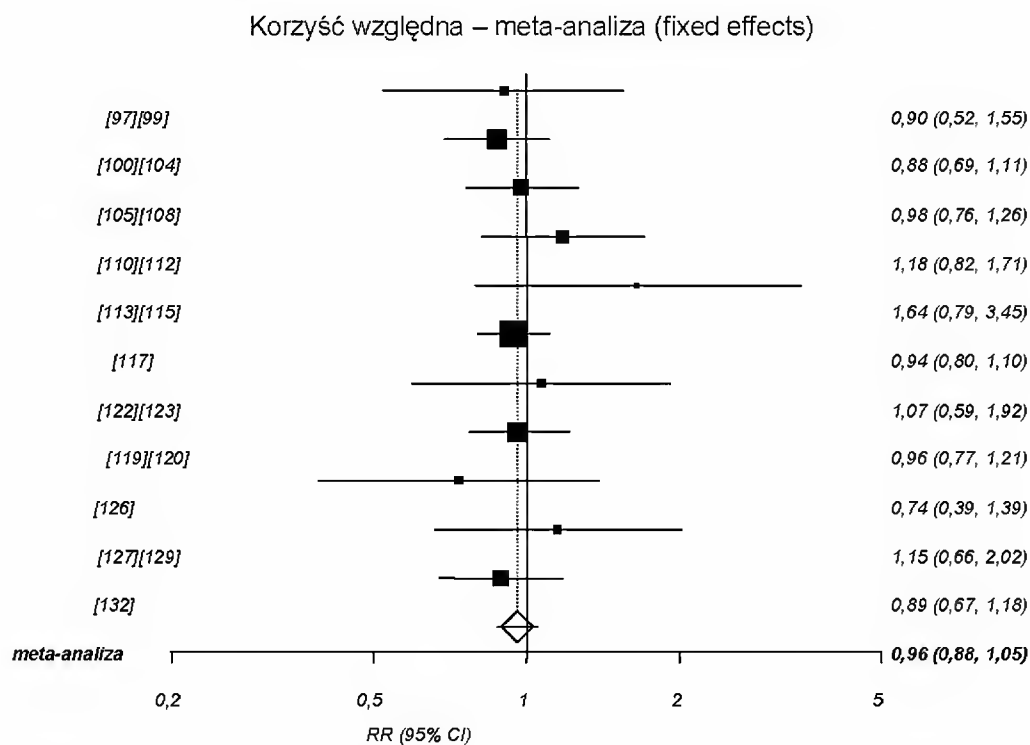
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



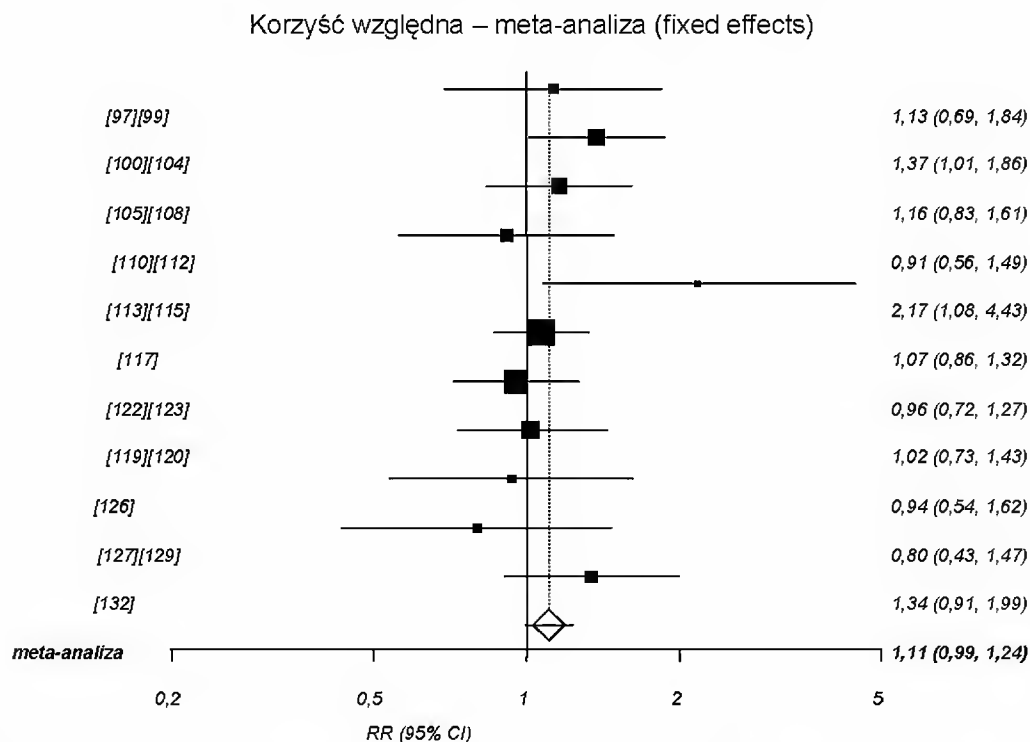
**Wykres 131. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].**



**Wykres 132. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].**



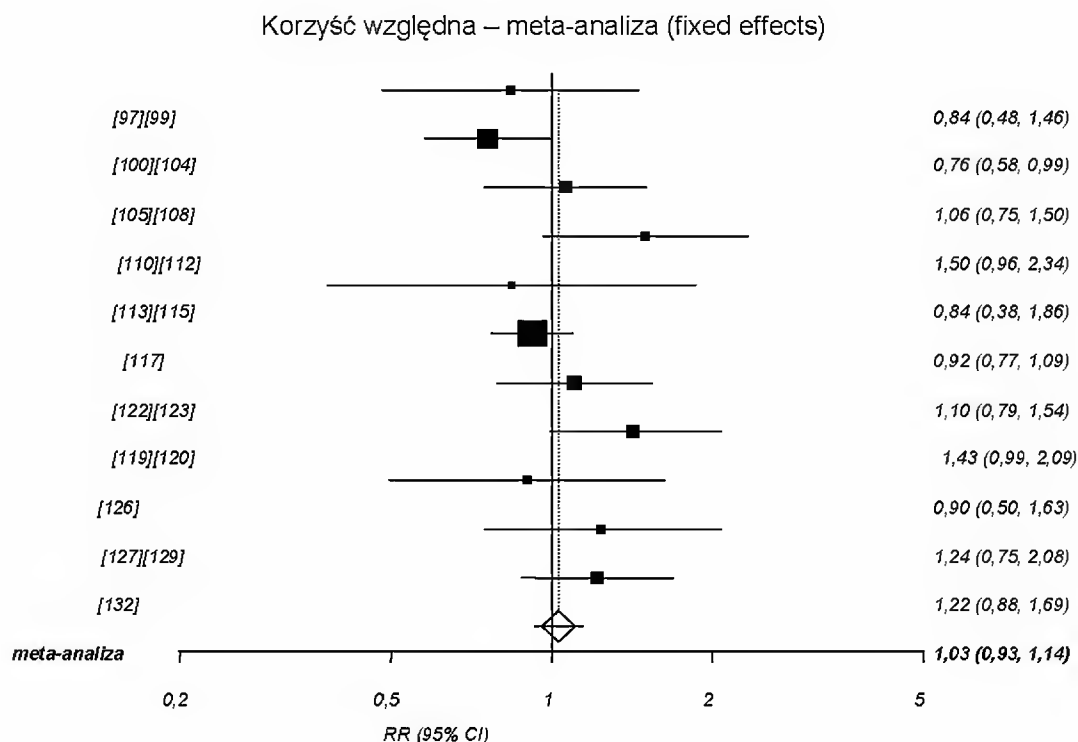
**Wykres 133.** Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].



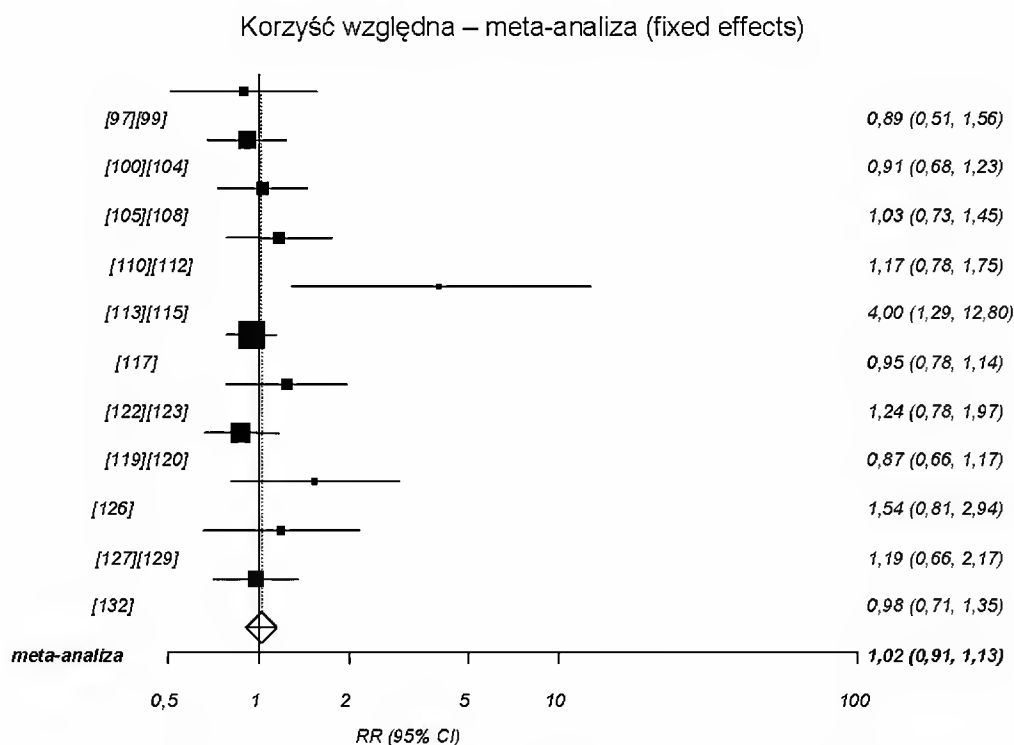
**Wykres 134.** Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

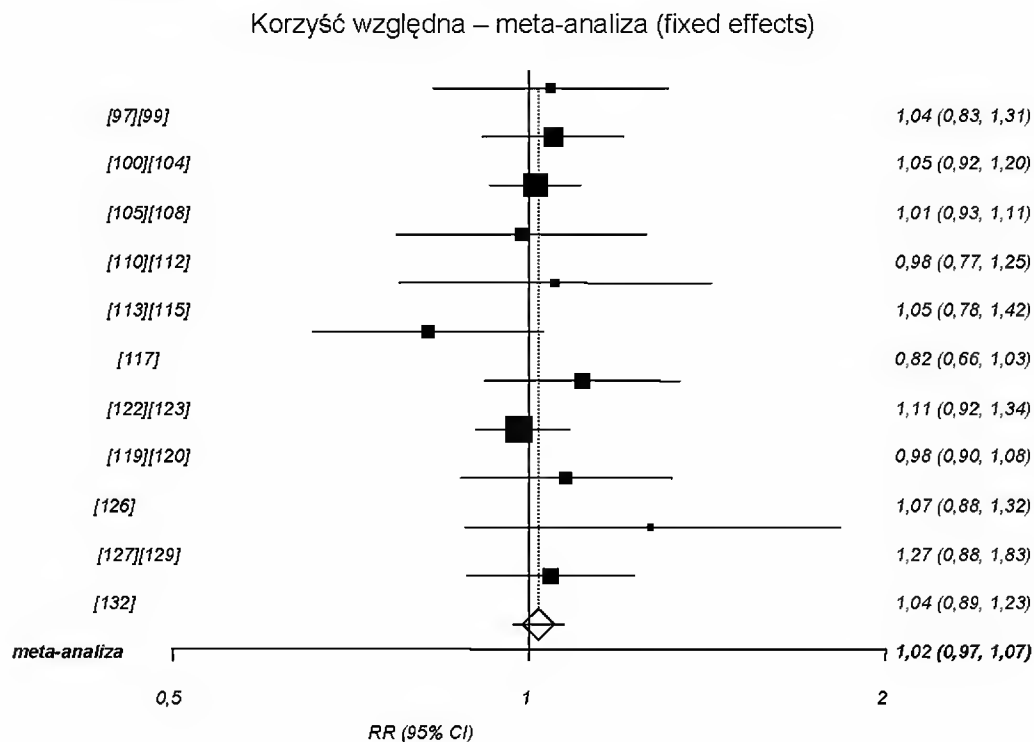


**Wykres 135. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].**

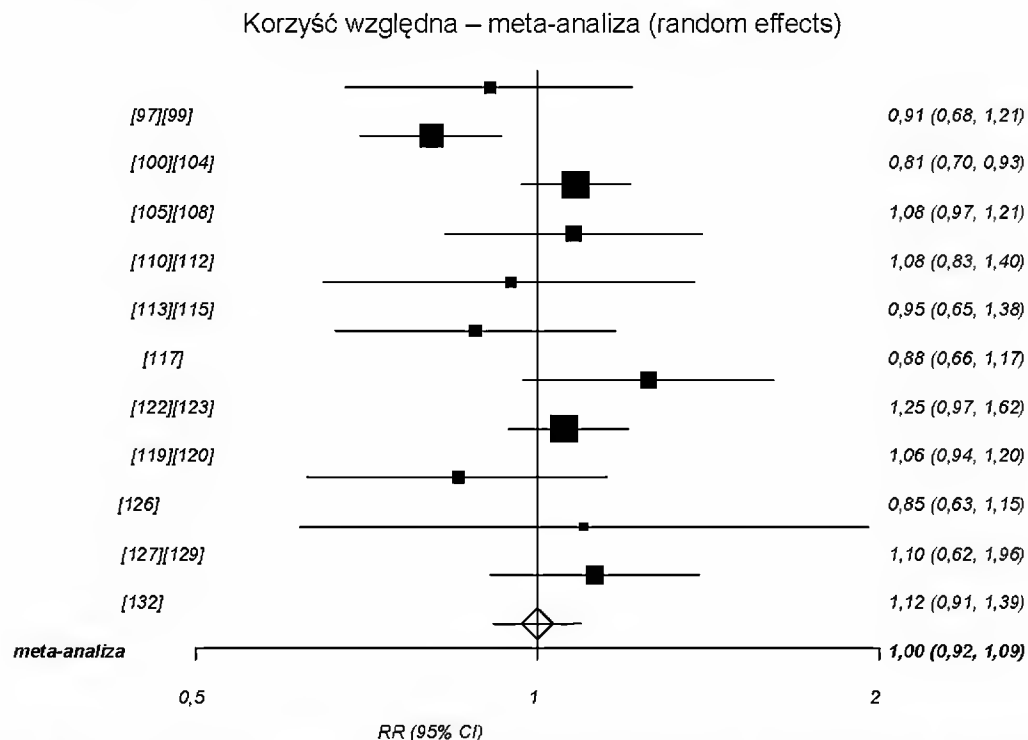


**Wykres 136. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126];**

[127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].

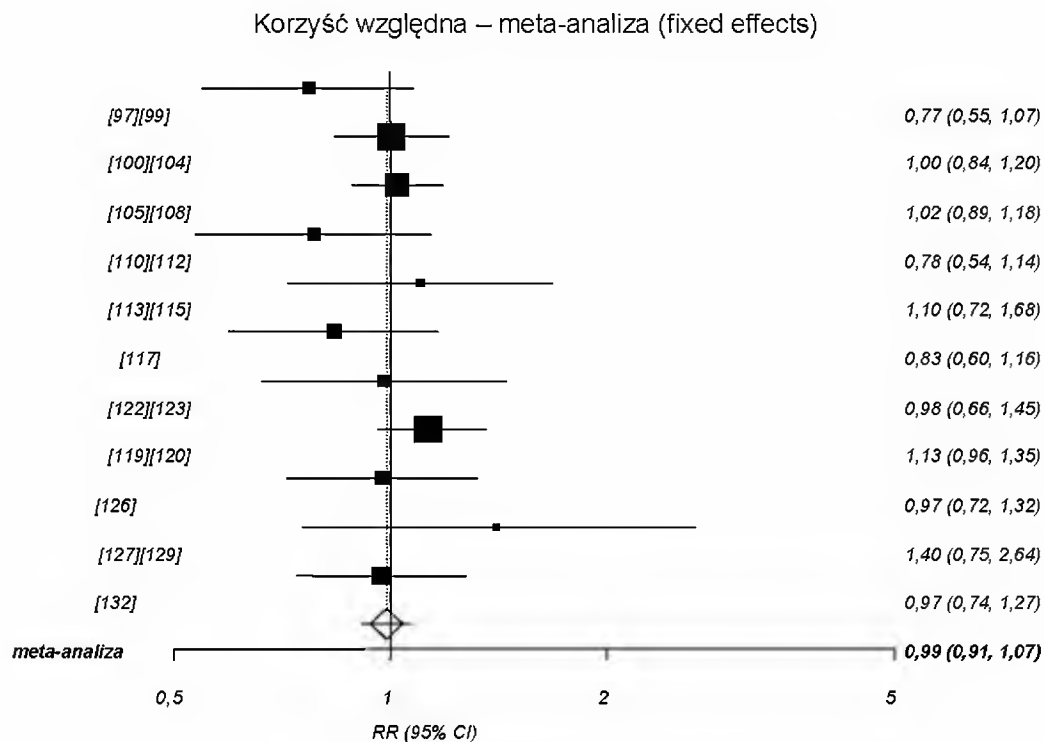


Wykres 137. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].

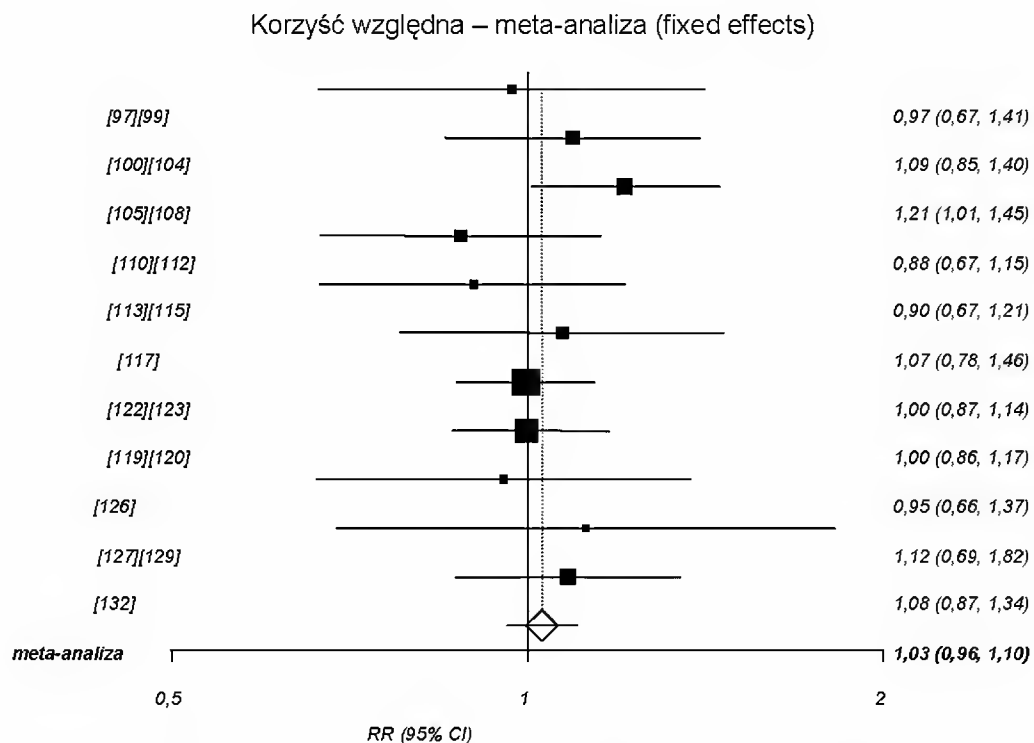


Wykres 138. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

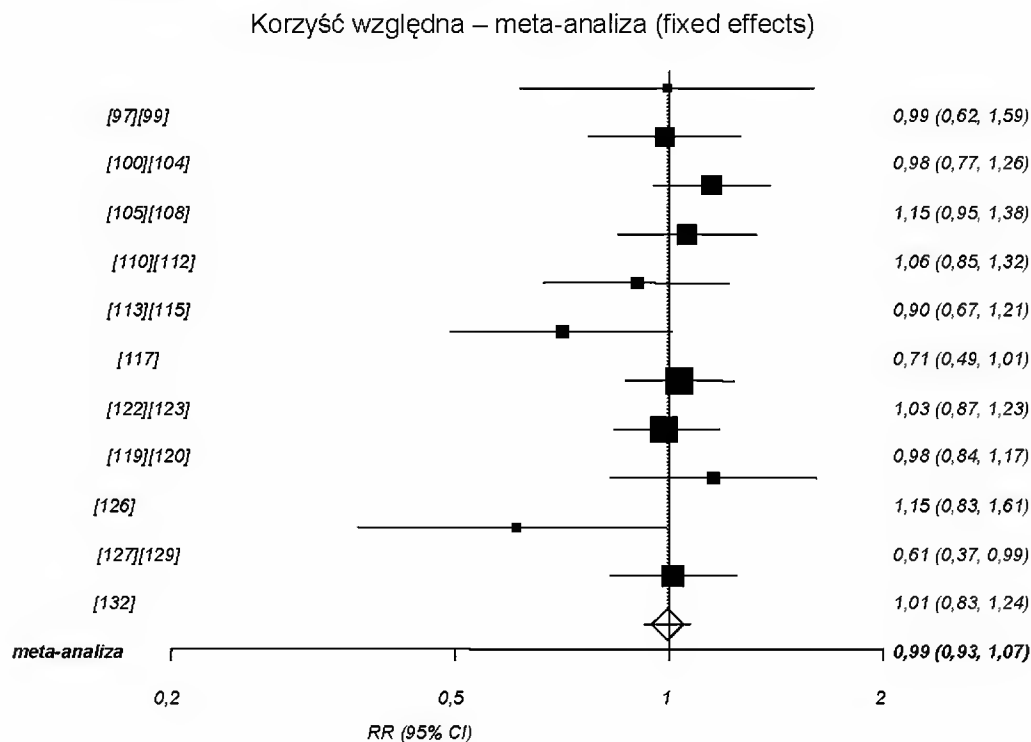


**Wykres 139. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionką PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].**

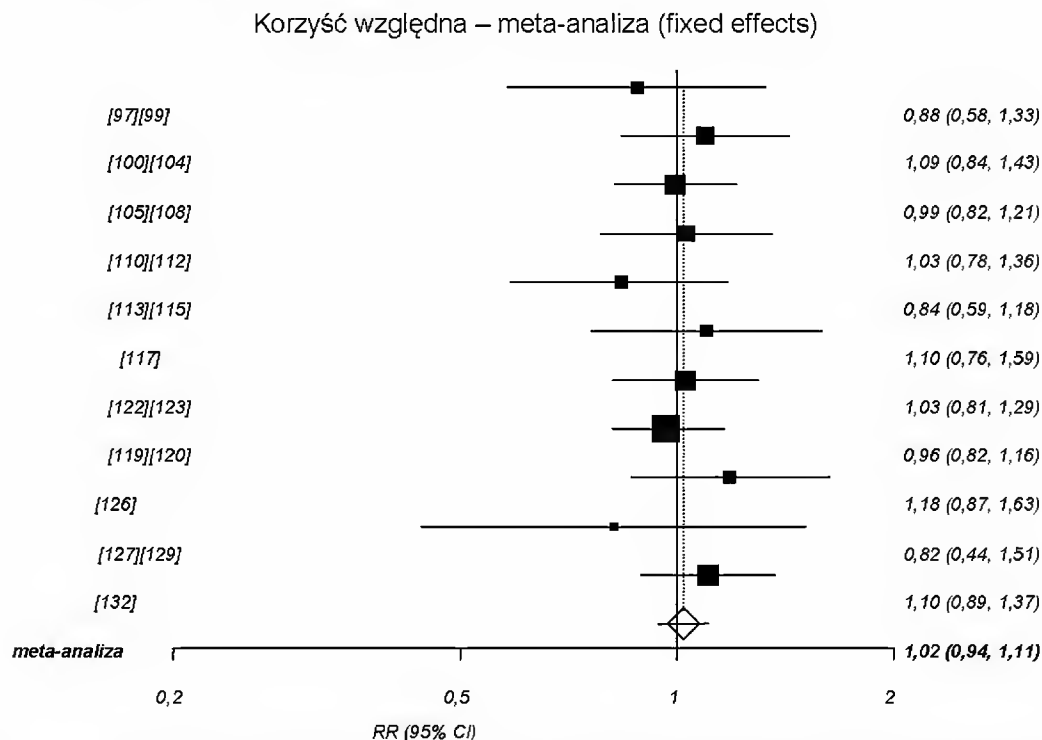


**Wykres 140. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionką PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126];**

[127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].

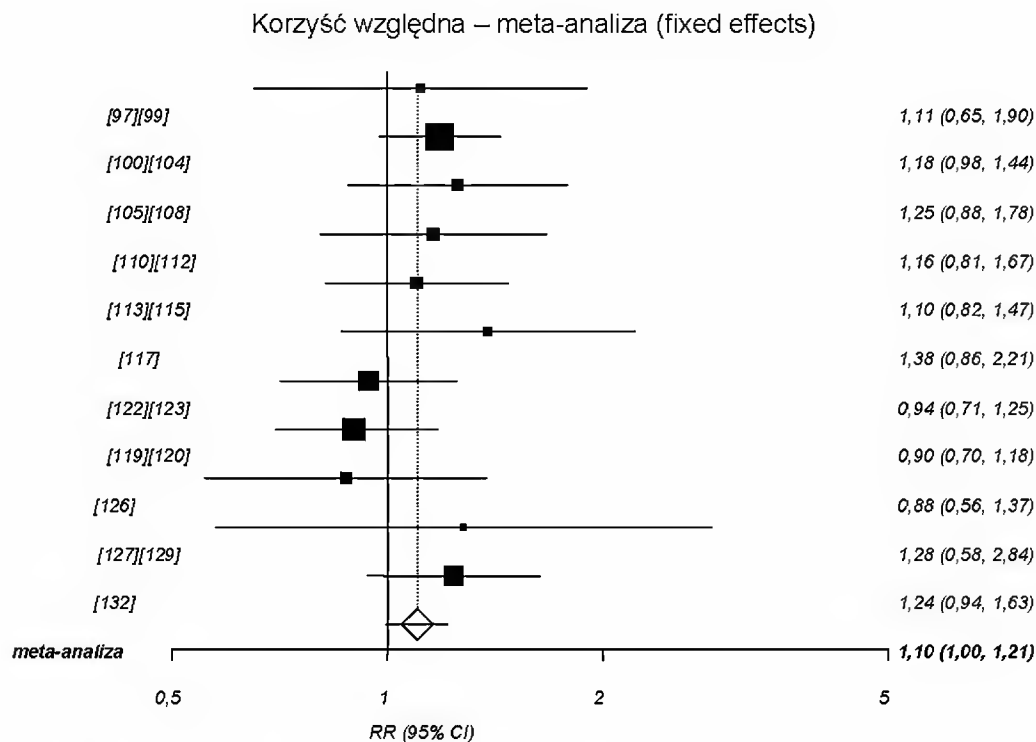


Wykres 141. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].

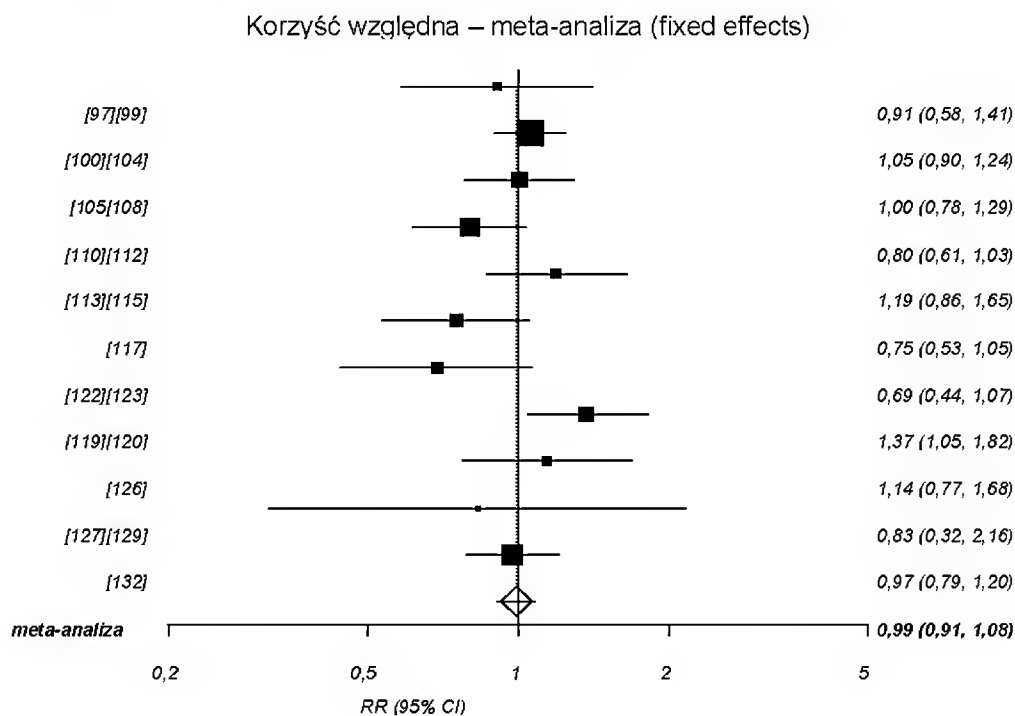


Wykres 142. Ryzyko wystąpienia gorączki; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

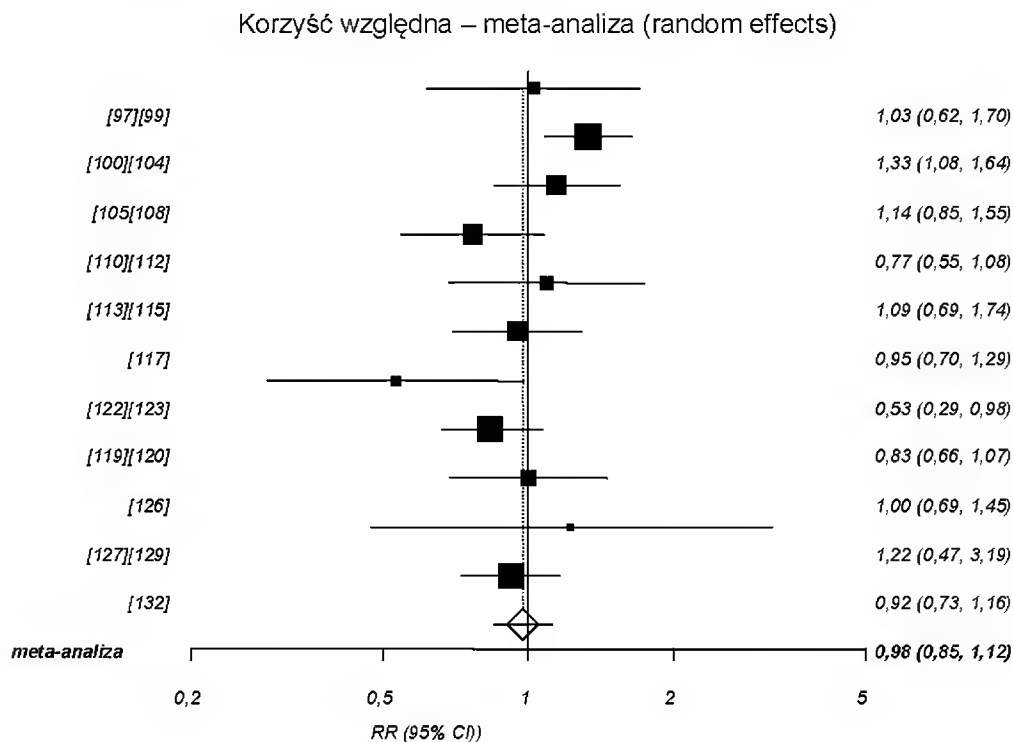


**Wykres 143. Ryzyko wystąpienia gorączki; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].**

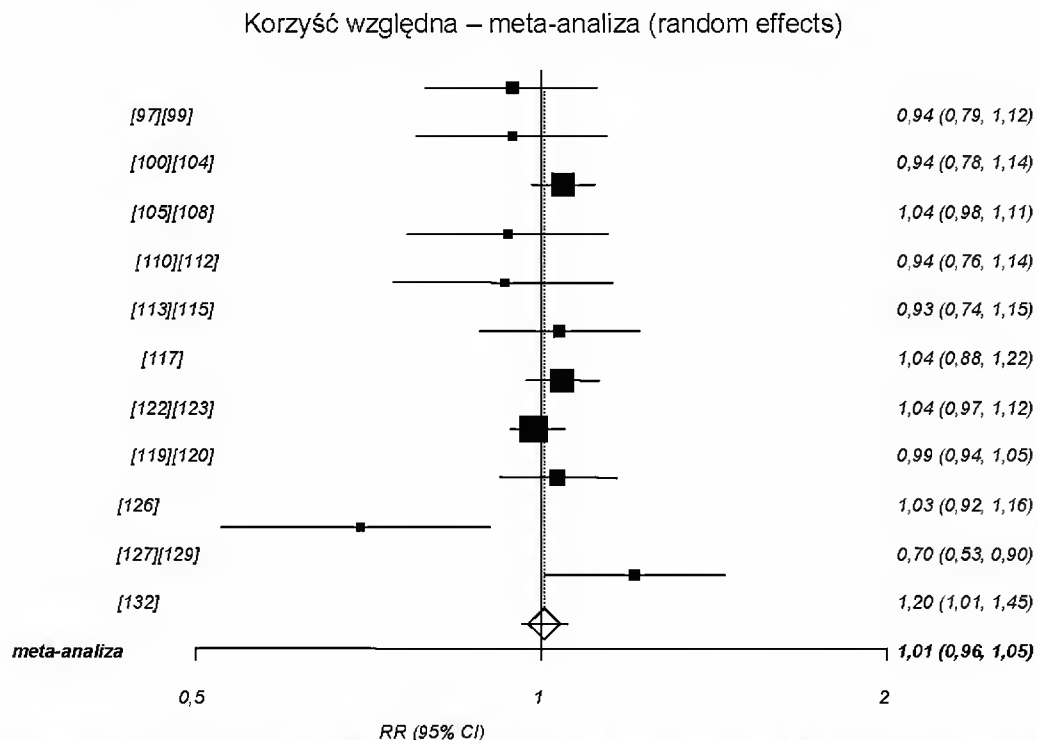


**Wykres 144. Ryzyko wystąpienia gorączki; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126];**

[127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].

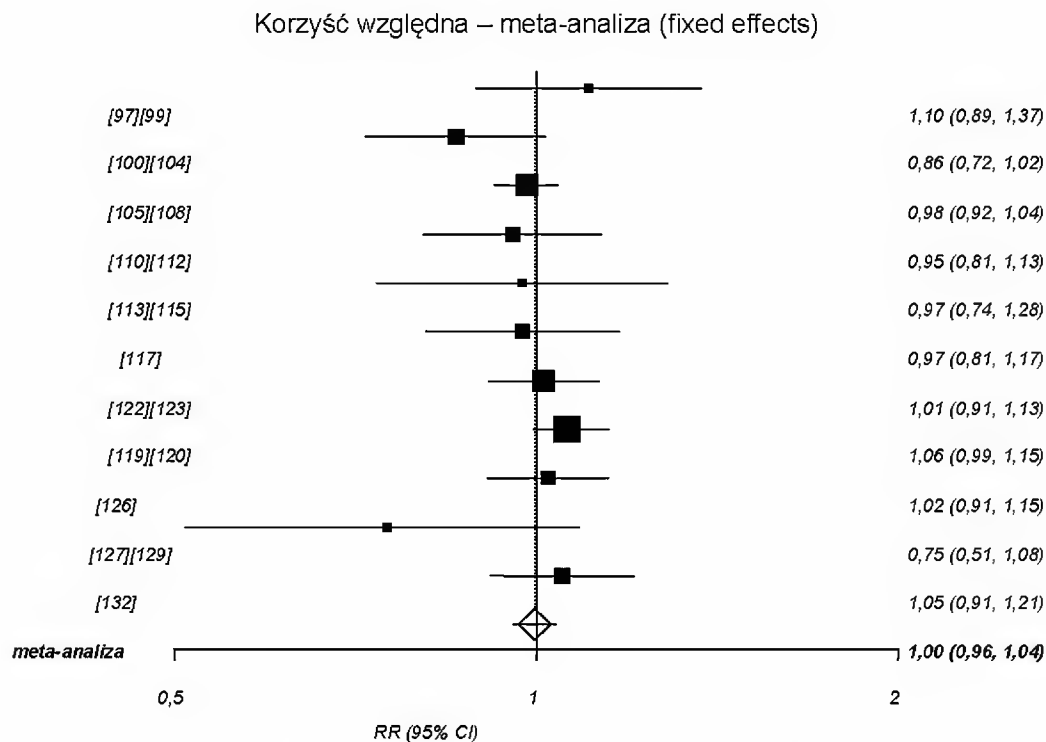


Wykres 145. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 1. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].

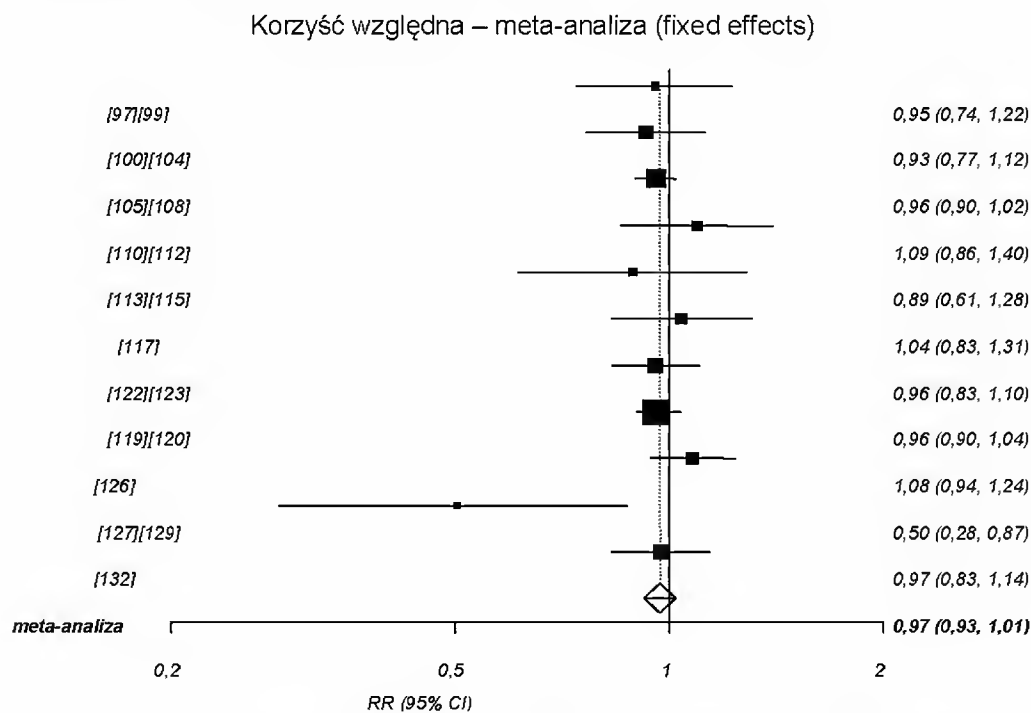


Wykres 146. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 2. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].

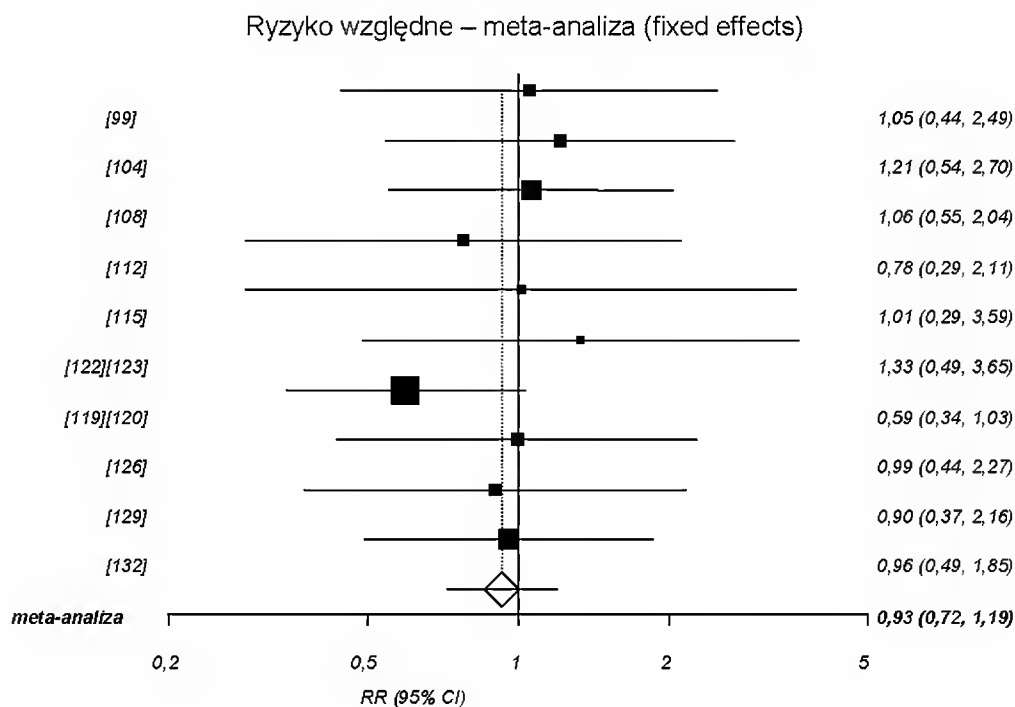
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



**Wykres 147. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionką PCV7, okres obserwacji 4 dni po 3. dawce szczepionki [100], [104]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [97], [99].**

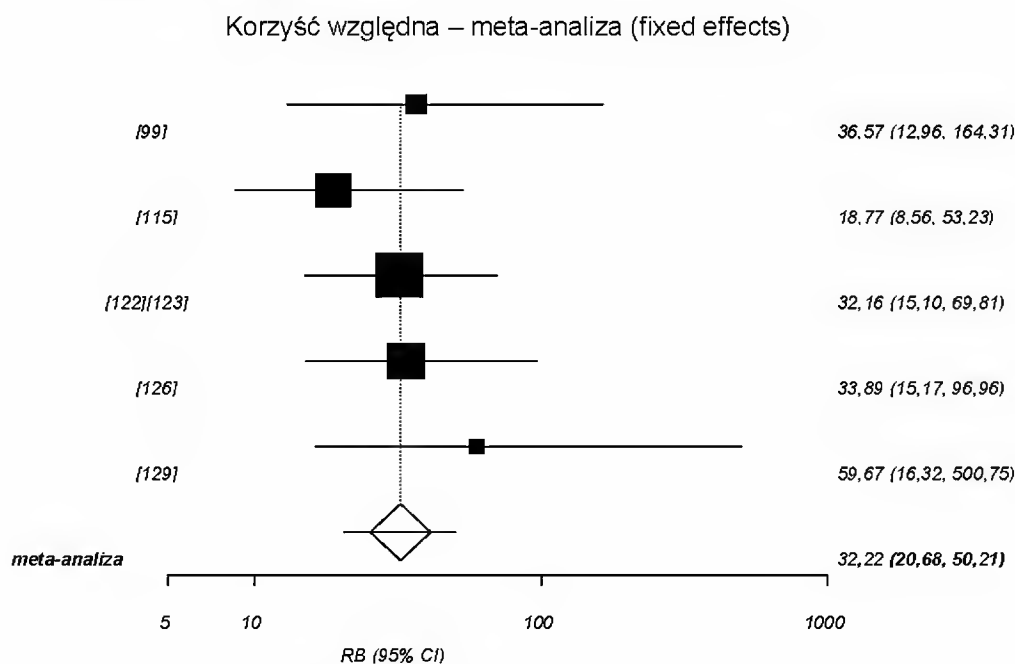


**Wykres 148. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionką PCV7, okres obserwacji 3-5 miesięcy po 3 dawkach szczepionki.**



### Analiza immunogenności szczepionki PCV13 w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej

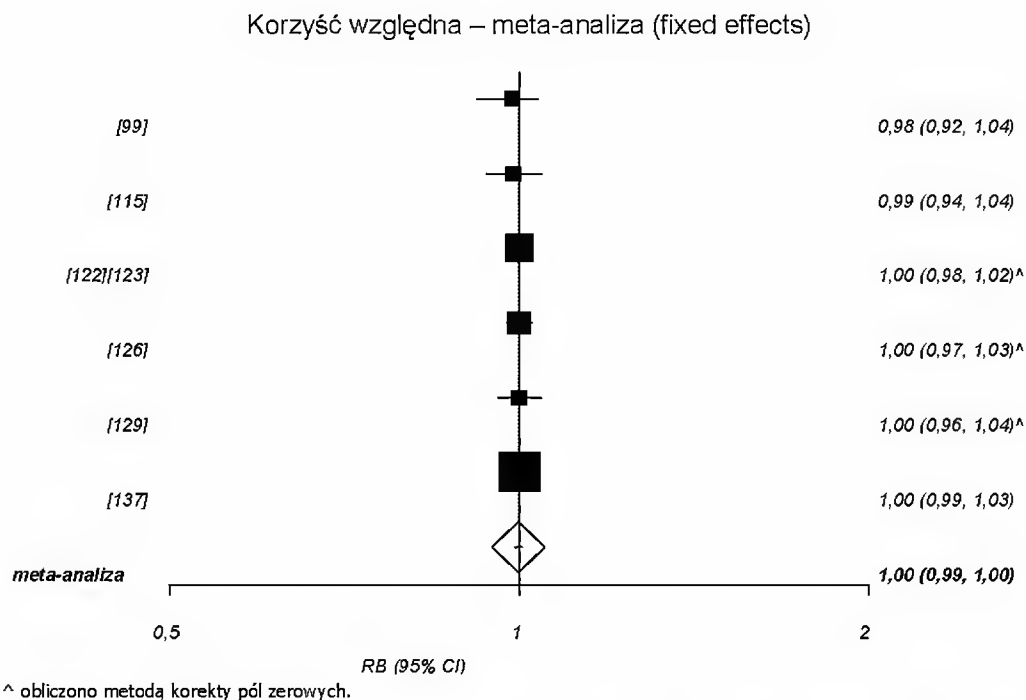
Wykres 149. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 1.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



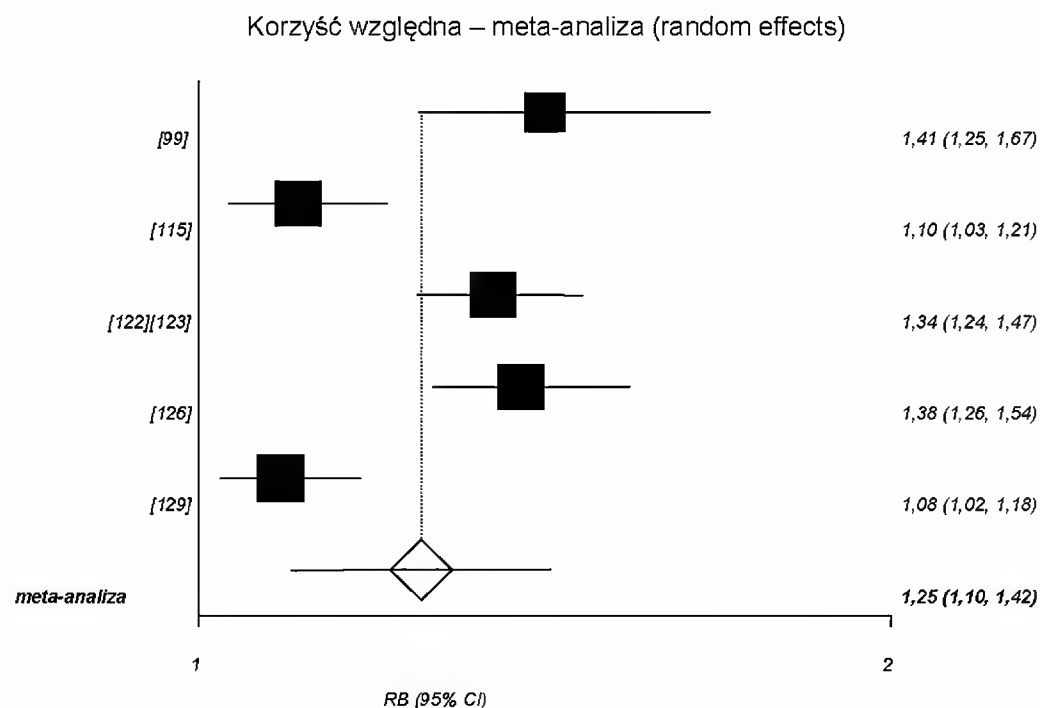
Wykres 150. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 4.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

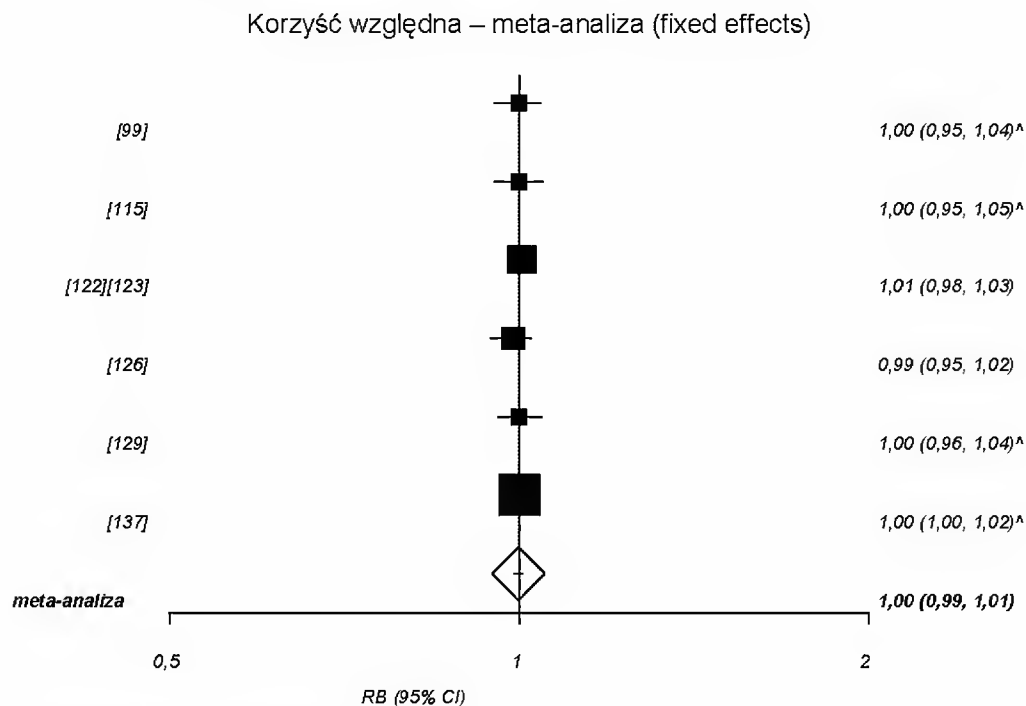


**Wykres 151. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 5.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



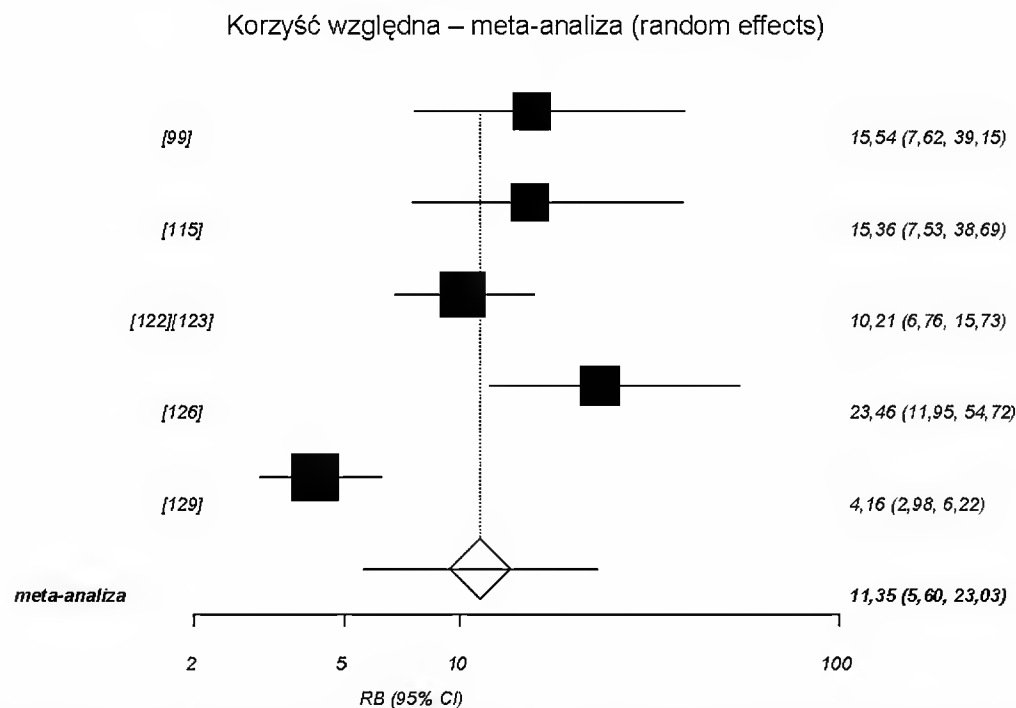
**Wykres 152. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6B.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7,**

## okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



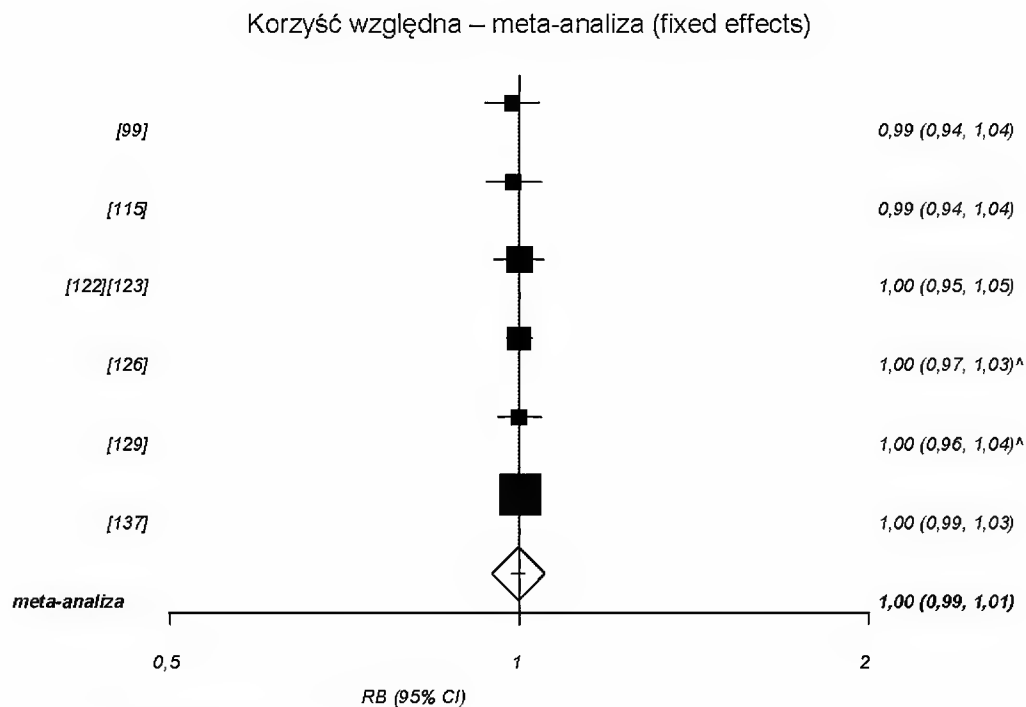
<sup>^</sup> obliczono metodą korekty pól zerowych.

**Wykres 153. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 7F.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



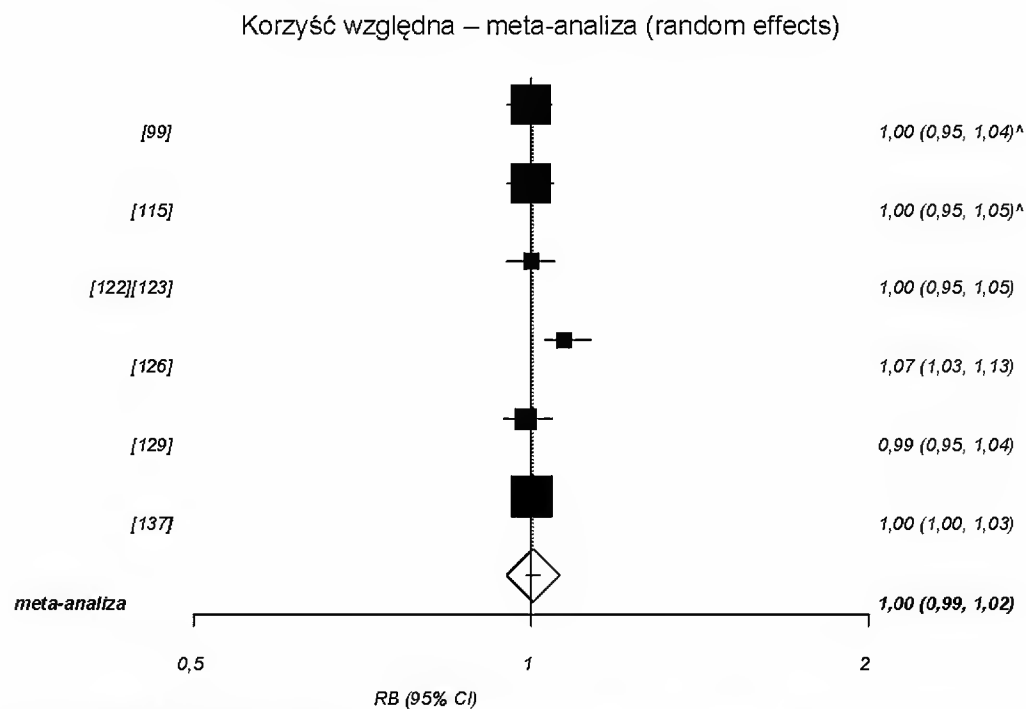
**Wykres 154. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 9V.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PH1D-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



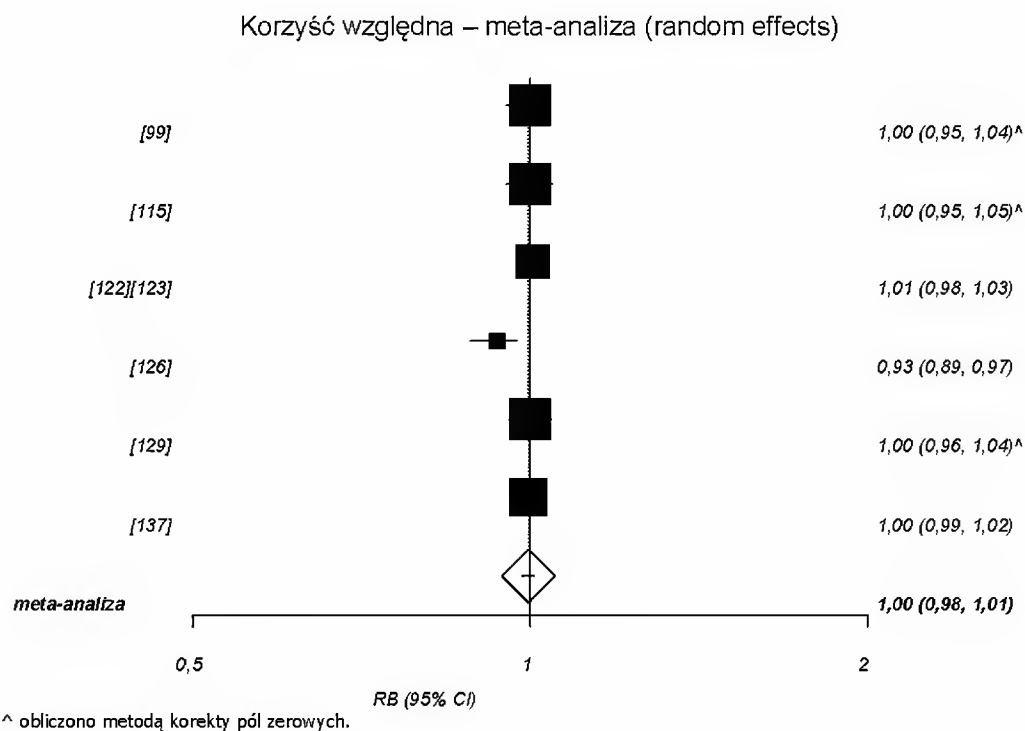
<sup>^</sup> obliczono metodą korekty pól zerowych.

**Wykres 155. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 14.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

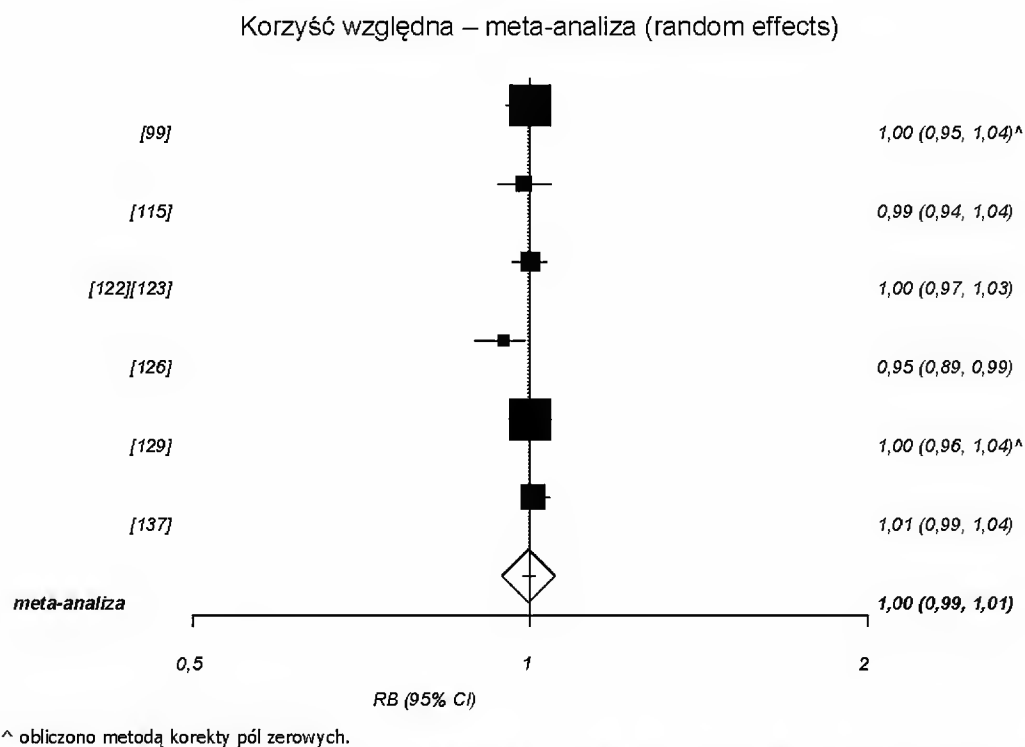


<sup>^</sup> obliczono metodą korekty pól zerowych.

**Wykres 156. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 18C.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



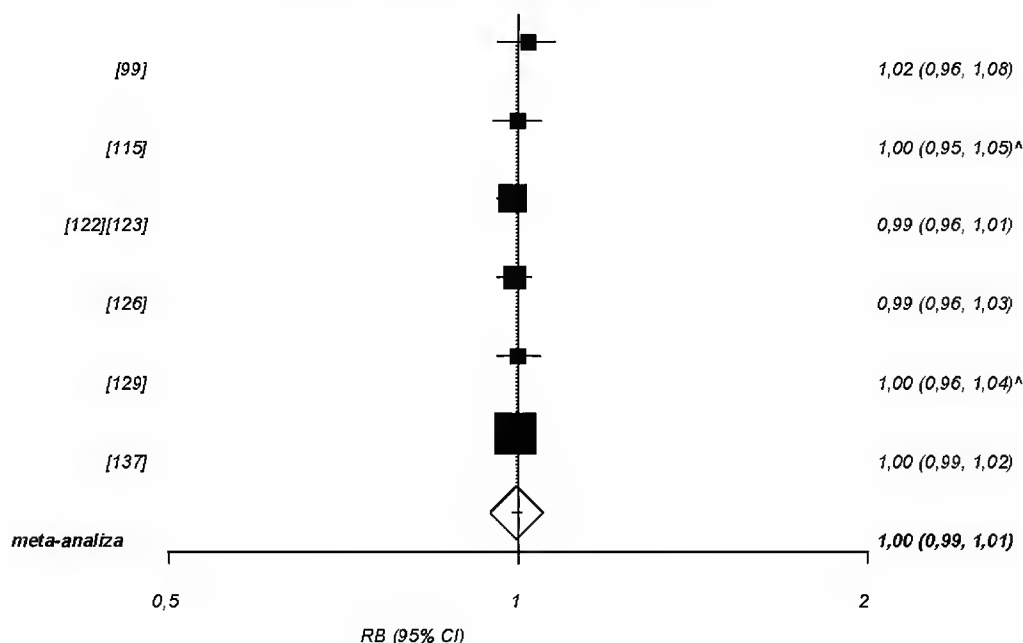
**Wykres 157. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19F.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



**Wykres 158. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2$   $\mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 23F.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix<sup>®</sup>, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13<sup>®</sup>, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

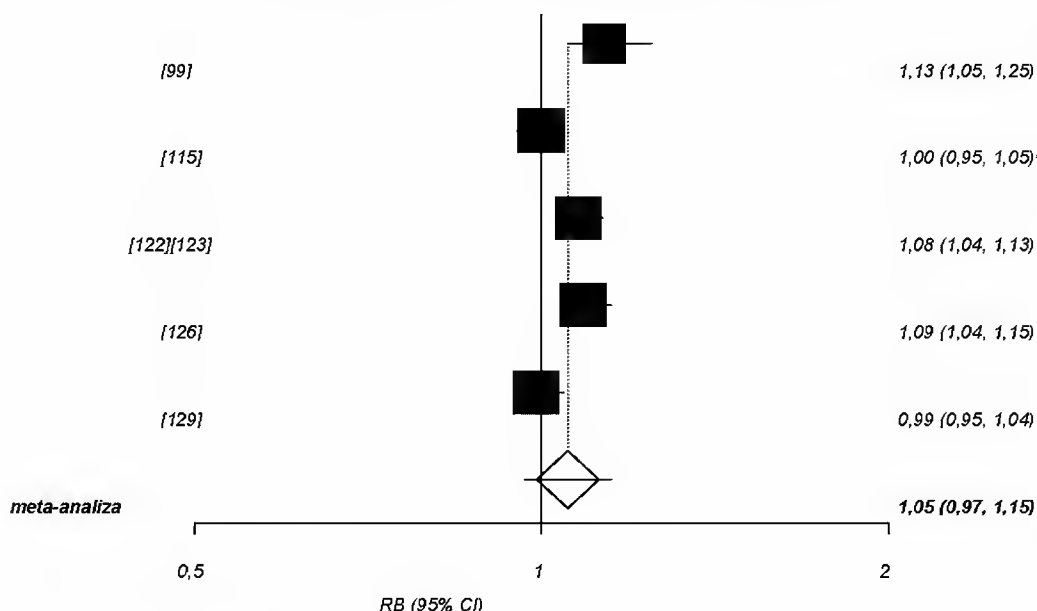
Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)



<sup>^</sup> obliczono metodą korekty pól zerowych.

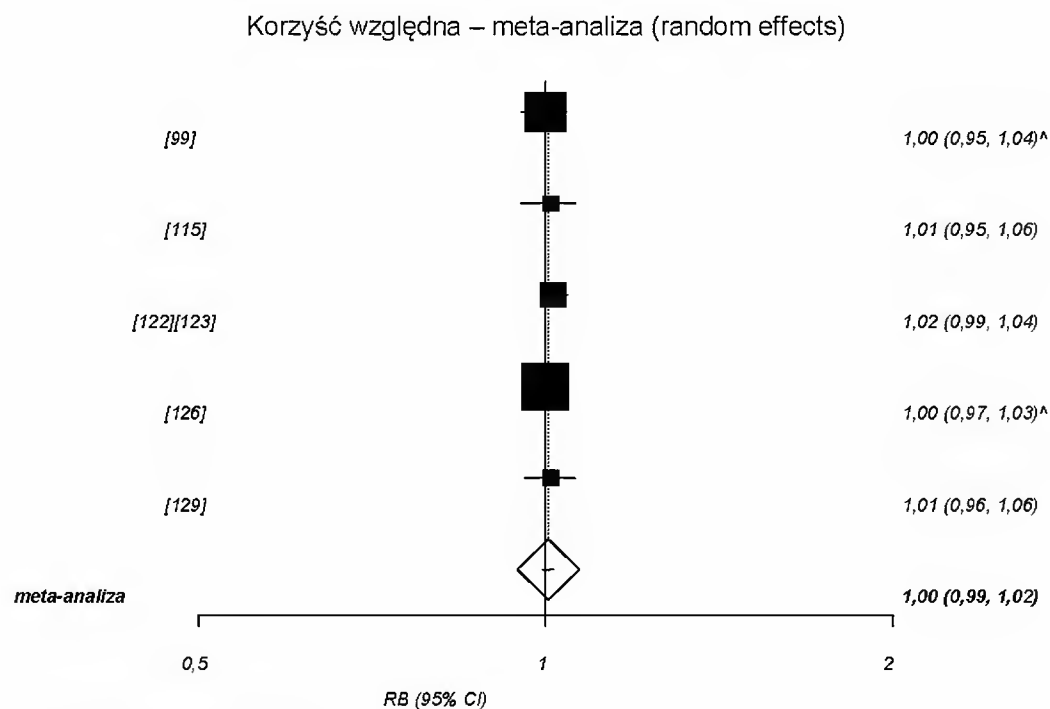
**Wykres 159. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**

Korzyść względna – meta-analiza (random effects)



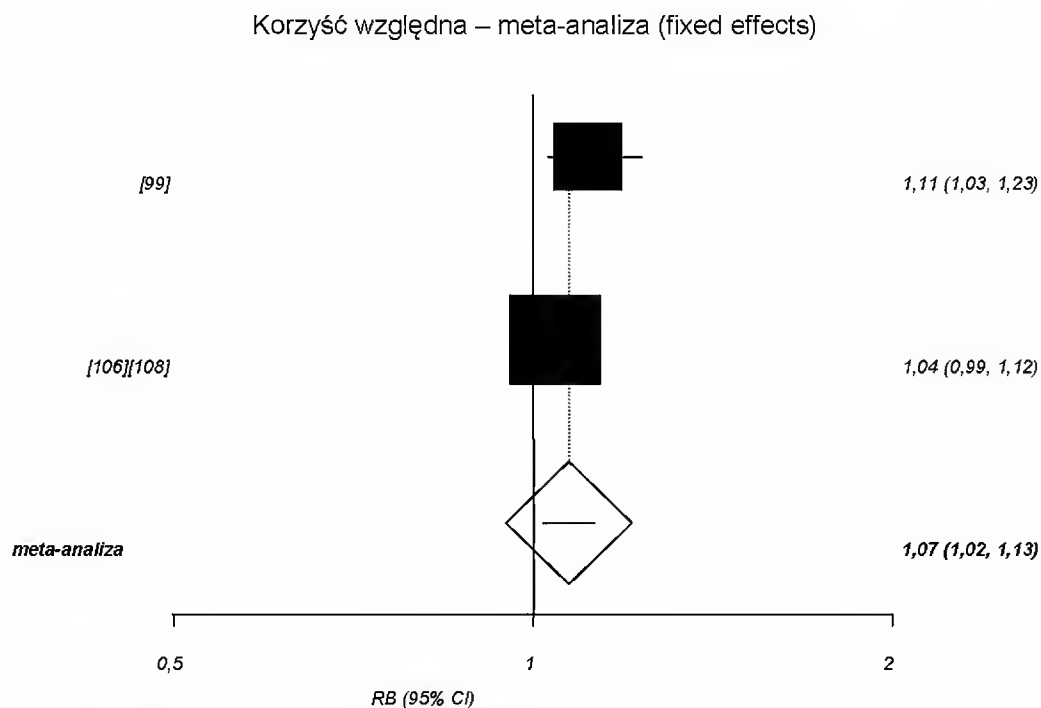
<sup>^</sup> obliczono metodą korekty pól zerowych.

**Wykres 160. Prawdopodobieństwo osiągnięcia minimalnego stężenia ochronnego  $\geq 0,2 \mu\text{g/mL}$  przeciwciał przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.**



<sup>^</sup> obliczono metodą korekty pól zerowych.

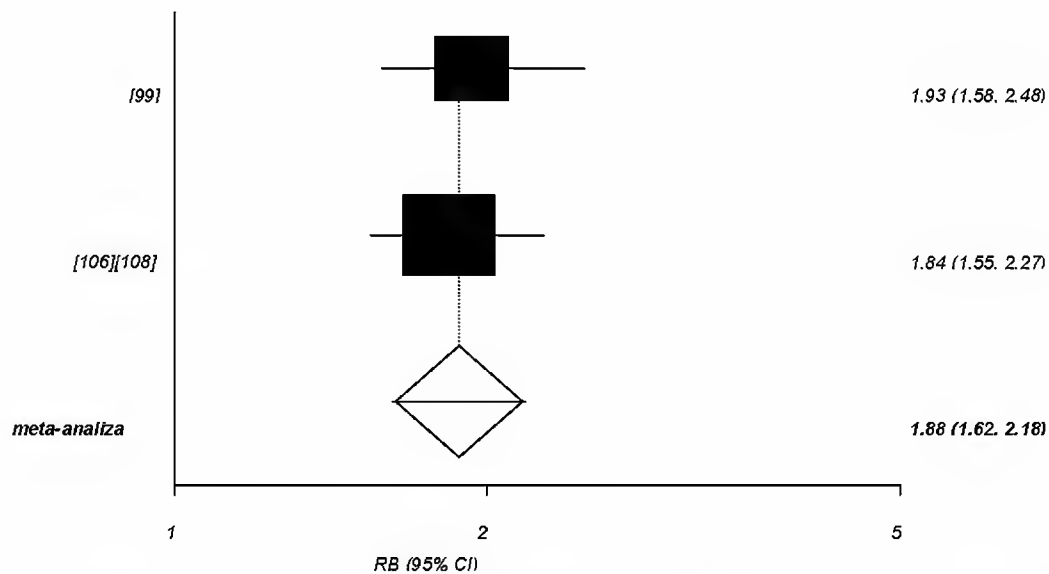
**Wykres 161.** Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 6A.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.



**Wykres 162.** Prawdopodobieństwo osiągnięcia aktywności opsonofagocytarnej przeciwciał w mianie  $\geq 8$  przeciwko pneumokokowemu antygenowi serotypu 19A.; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po ostatnim szczepieniu.

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

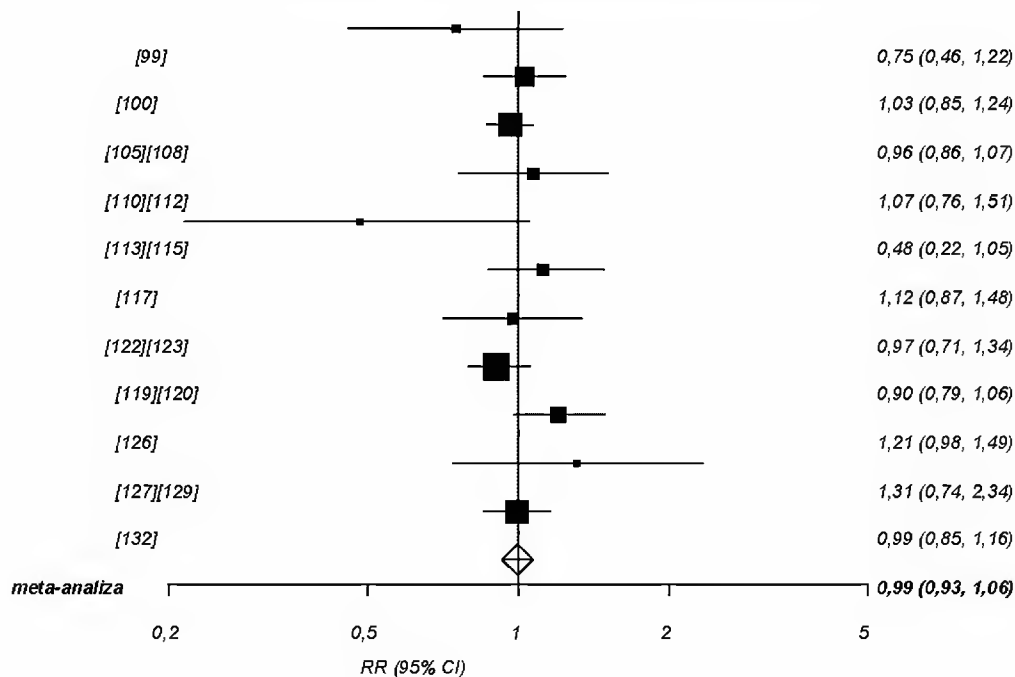
Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)



**Profil bezpieczeństwa szczepionki PCV13 w porównaniu do szczepionki PCV7 w schemacie w schemacie szczepień 3+1 w populacji ogólnej**

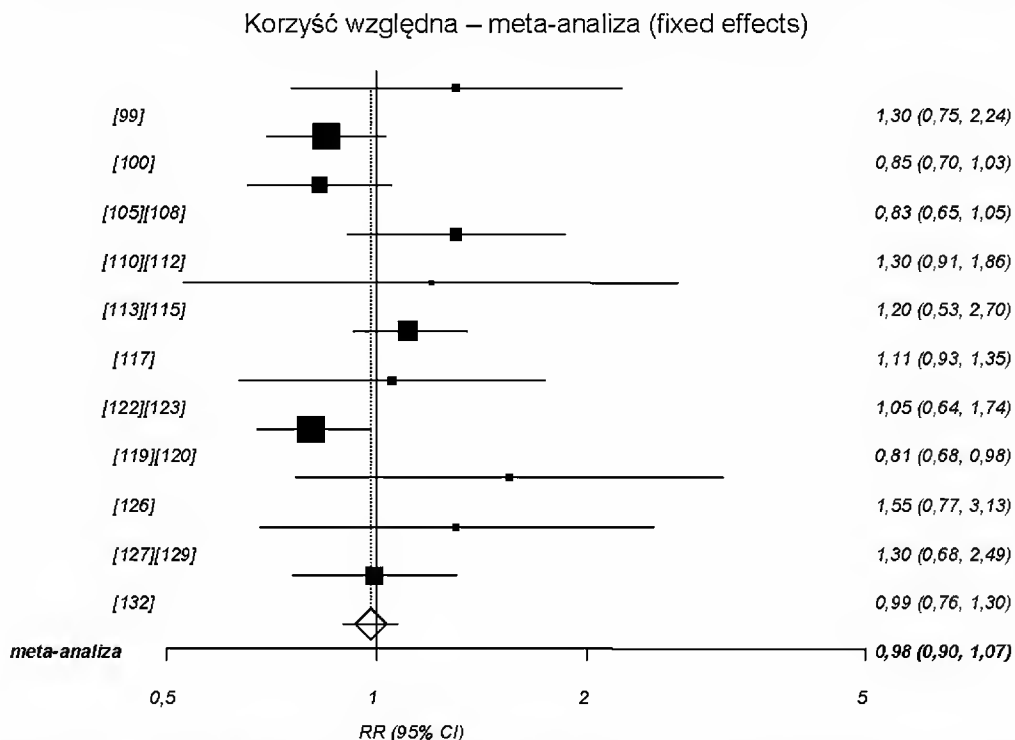
**Wykres 163. Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki [100]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [99].**

Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)

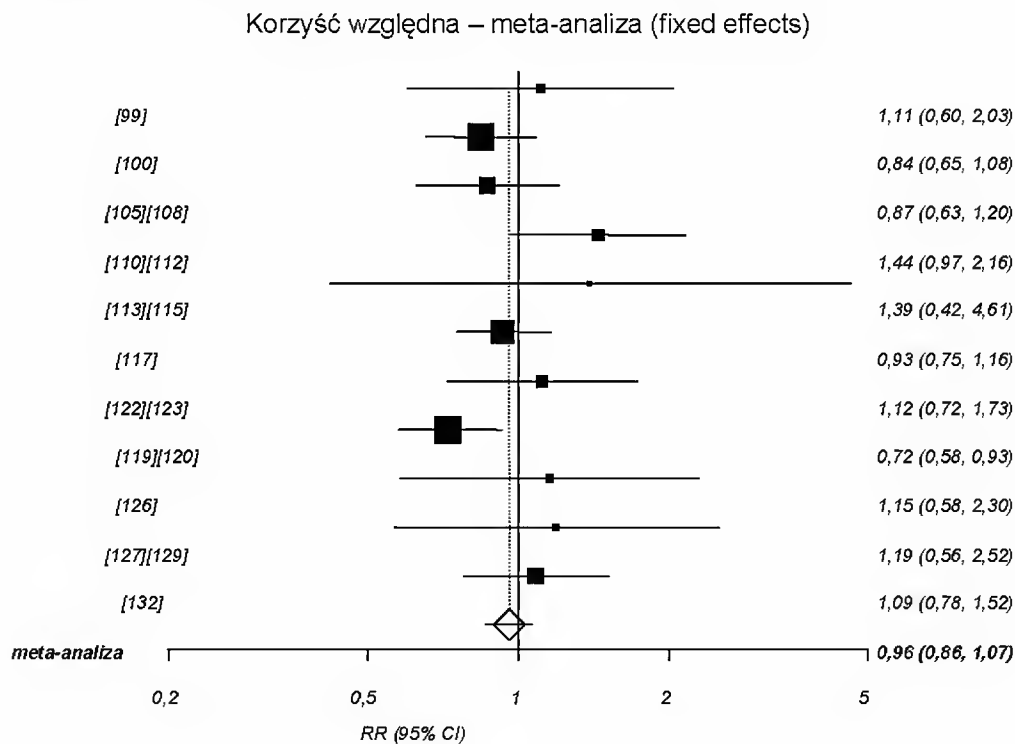


**Wykres 164. Ryzyko wystąpienia zaczerwienienia w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki [100]; [110], [112]; [113], [115]; [117];**

[122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [99].



Wykres 165. Ryzyko wystąpienia obrzęku w miejscu iniekcji; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki [100]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [99].

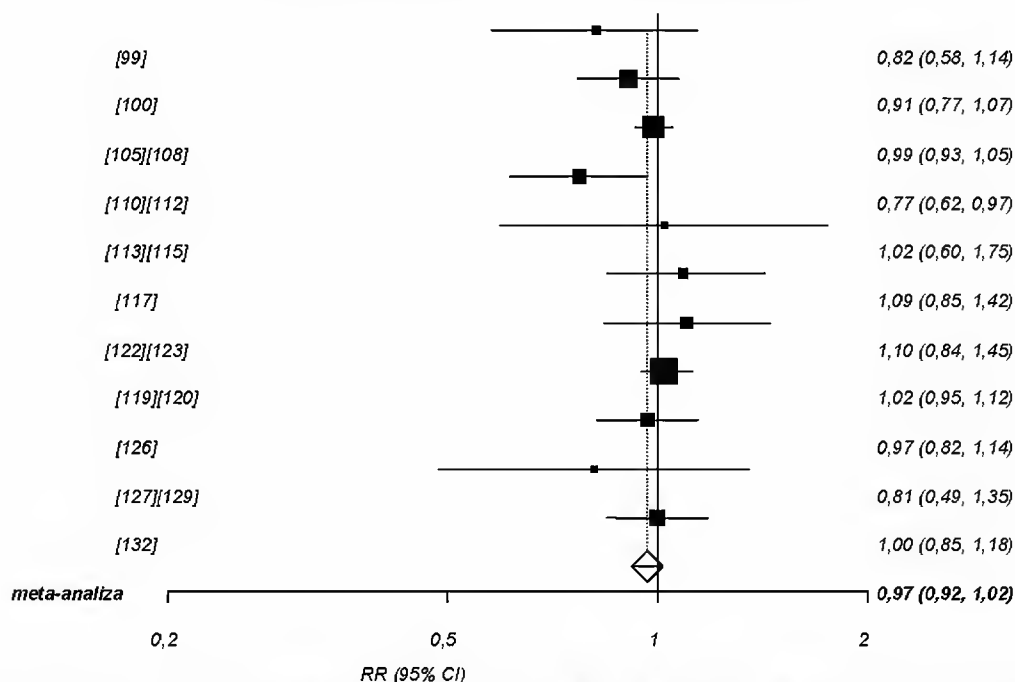


Wykres 166. Ryzyko wystąpienia drażliwości; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki [100]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [99].



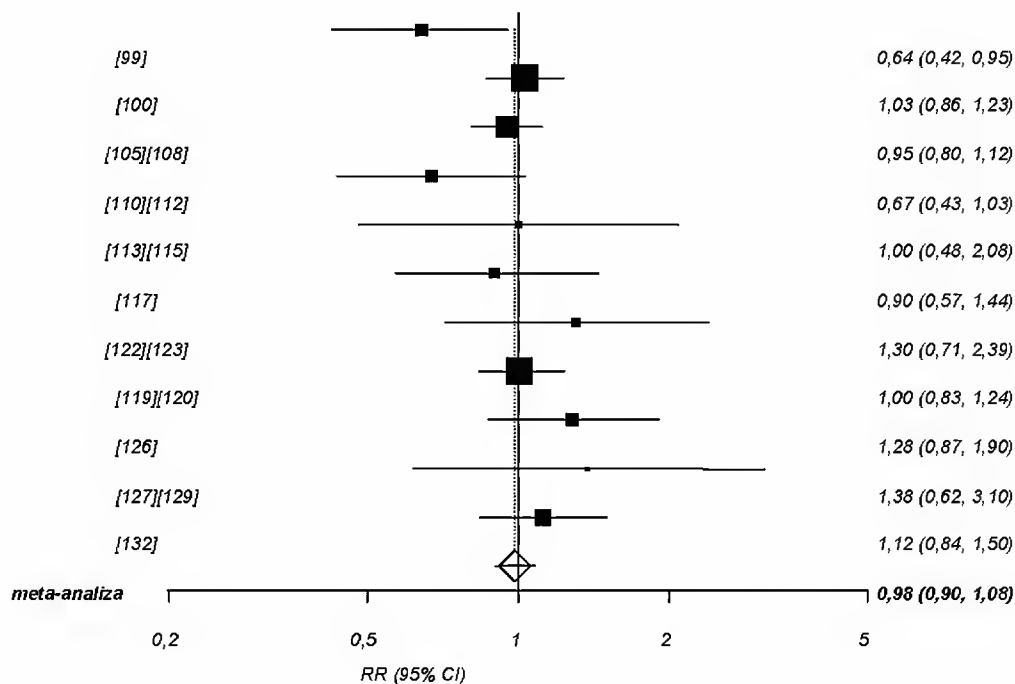
Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**

Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)



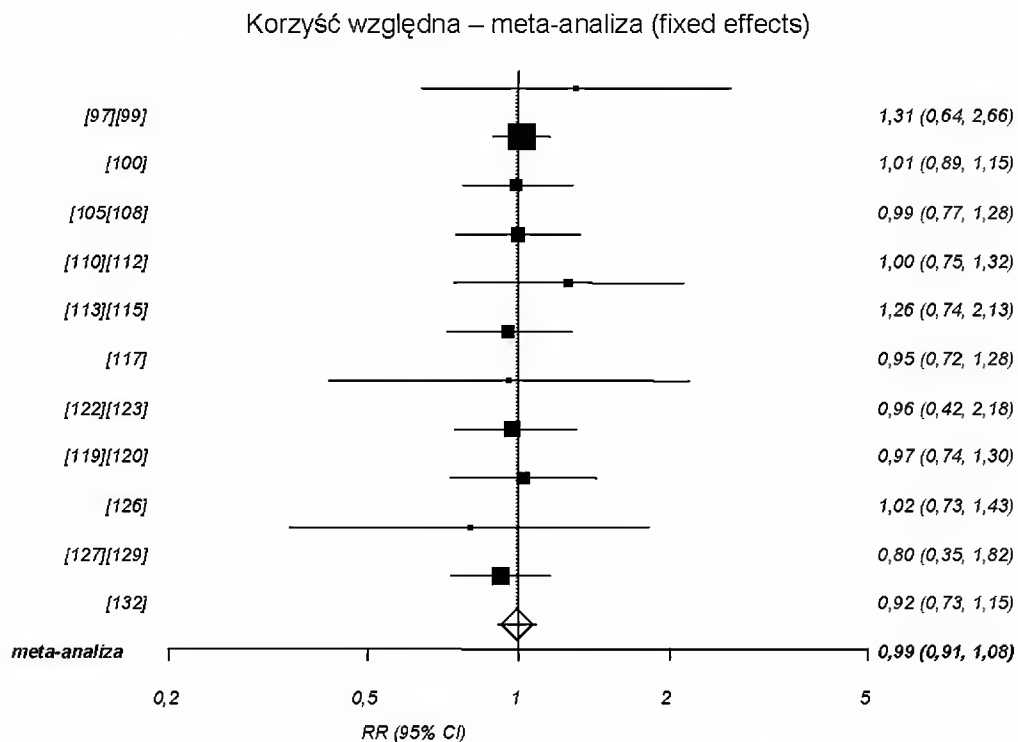
Wykres 167. Ryzyko wystąpienia ospałości; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionką PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki [100]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [99].

Korzyść względna – meta-analiza (fixed effects)

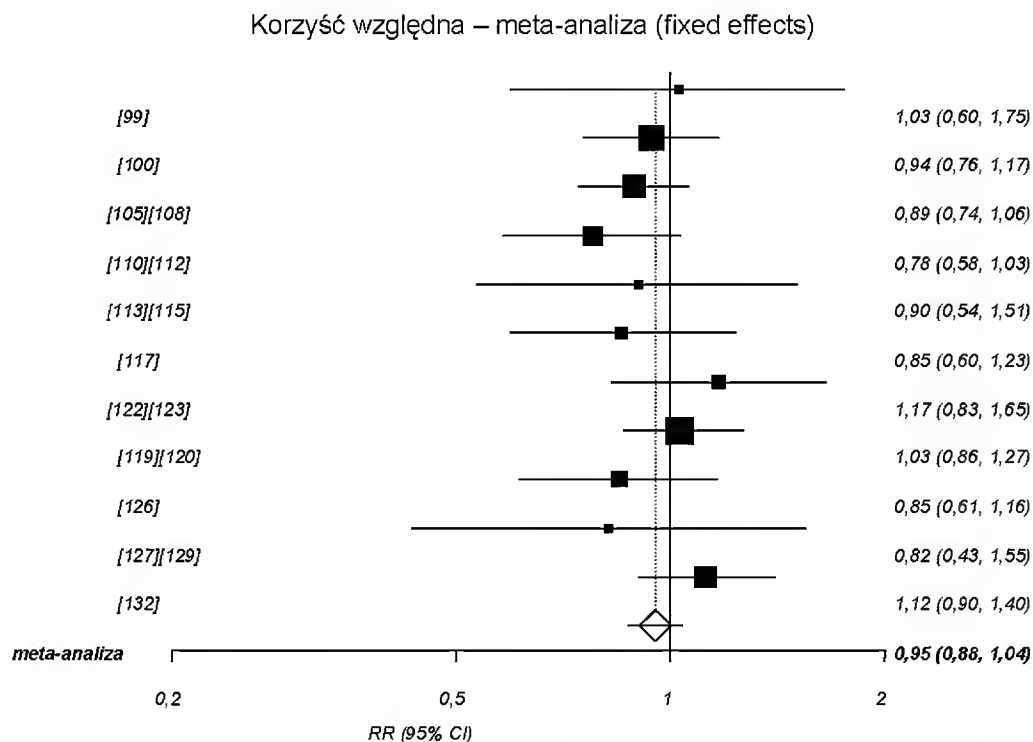


Wykres 168. Ryzyko wystąpienia gorączki; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionką PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki [100]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127],

[129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [99].

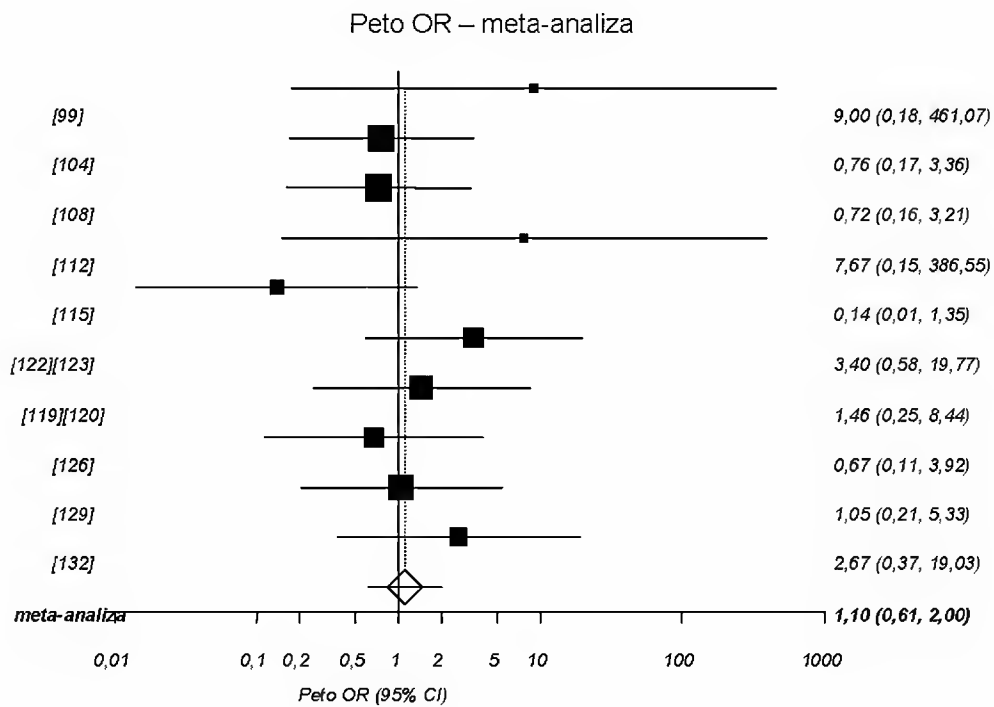


Wykres 169. Ryzyko wystąpienia utraty apetytu; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 4 dni po 4. dawce szczepionki [100]; [110], [112]; [113], [115]; [117]; [122], [123]; [126]; [127], [129]; [132], lub 7 dni [105], [108]; [119], [120]; lub 15 dni [99].



Wykres 170. Ryzyko wystąpienia ciężkich działań niepożądanych; profilaktyka szczepionką PCV13 vs szczepionka PCV7, okres obserwacji 1 miesiąc po 4. dawce szczepionki.

Analiza kliniczna dla skoniugowanej przeciw pneumokokowej szczepionki 10-walentnej (Synflorix®, PHiD-CV) w porównaniu ze skoniugowaną przeciw pneumokokową szczepionką 13-walentną (Prevenar 13®, PCV13) lub ze szczepionką niezawierającą antygenów pneumokokowych (lub placebo). Przegląd systematyczny badań. **Załącznik.**



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]